最新の添付文書を参照すること

●年●月作成（第1版）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

（案）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
360mg/2.4mL	－
販売開始	
360mg/2.4mL	－

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤
皮下投与用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

スキリージ®皮下注360mgオートドーザー
Skyrizi® Auto dosers

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。[5.参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、11.1.1参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2、9.1.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分・含量	（カートリッジ1本2.4mL中）リサンキズマブ（遺伝子組換え）360mg	
添加剤	酢酸ナトリウム水和物	2.98mg
	氷酢酸	0.13mg
	トレハロース水和物	168mg
	ポリソルベート20	0.48mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～黄色、澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある
pH	5.2～6.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3参照］

6. 用法及び用量

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了4週後から、通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として360mgを8週間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3回目の投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

7.2 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、8週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること）。

7.3 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2参照］

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核症の発現に十分に注意すること。

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、2.2、8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（2.5%）

重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染	—	毛包炎
神経系障害	—	—	頭痛	—
全身障害及び投与局所様態	—	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血、硬結等）	疲労	—

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 外箱のまま、投与45～90分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。

14.2.2 注射部位は腹部又は大腿部とし、投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（皮膚の圧痛、内出血、傷、紅斑、硬結等の部位）には注射しないこと。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（リサンキズマブ600mgを投与0、4及び8週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブシリンジ360mgを投与12週時、以降は8週間ごとに皮下投与）を行った場合、64週間の曝露期間でそれぞれ2/58例（3.4%）及び0/58例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、それぞれ15/67例（22.4%）及び31/100例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67例（14.9%）及び12/100例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。

海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、リサンキズマブシリンジ150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、263/1079例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。

15.1.2 クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000試験Sub-study1）の結果、リサンキズマブ皮下投与群では、悪性腫瘍の100人年あたりの発現被験者数は0.6例/100人年（360 mg皮下投与群1例）であった。[1.1参照]

乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672例、総曝露期間：1758.5人年）、リサンキズマブ投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100人年（発現割合：0.5%、9/1672例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100人年、95%信頼区間：1.35，1.49）と同程度であった[1)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100人年（発現割合：0.7%、12/1672例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は1.80/100人年（95%信頼区間：1.73，1.88）であった[1)]。[1.1、8.5参照]

16. 薬物動態

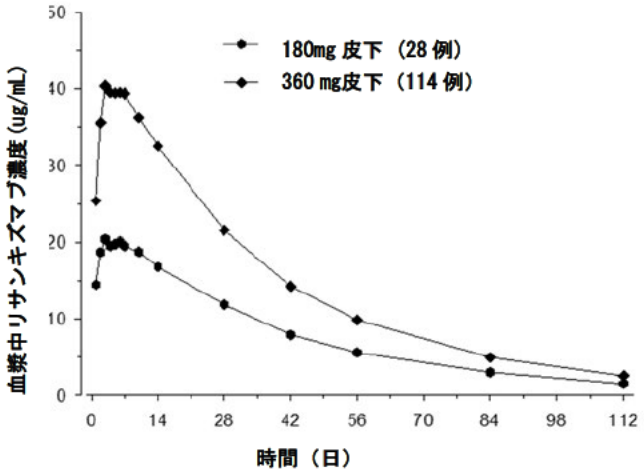
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人（各群6例）にリサンキズマブ18、90若しくは300mgを単回皮下投与※したとき又は200、600、1200若しくは1800mgを静脈内投与※したときのリサンキズマブの血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加した[2)、3)]。

健康成人に本剤180mg※（28例）又は360mg（114例）を単回皮下投与したときのリサンキズマブの血清中濃度は用量に比例して増加し、皮下投与後5日に最高血清中濃度に到達した[4)]（日本人及び外国人併合データ）。

健康成人に本剤180mg又は360mgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移



健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	180mg※	360mg
C_{max}（μg/mL）	22.1（45）	44.6（39）
T_{max}（day）	5.0 （2.0-28.0）	5.0 （2.0-14.0）
$t_{1/2}$（day）	27.8（6.26）	26.2（5.86）
AUC_{∞} （μg・day/mL）	983 （50）	1730 （37）

C_{max}、AUC_{∞}：算術平均（CV%）、T_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：調和平均（疑似標準偏差）
※本剤の承認用量は1回360mg皮下投与である。

16.1.2 反復投与

クローン病患者に導入用量のリサンキズマブ 600mg を投与 0、4、8 週時に静脈内投与し、引き続き維持用量のリサンキズマブ 360mg を投与 12 週時、以降は 8 週間ごとに皮下投与したとき、導入療法期（投与 8-12 週時）のC_{max}及びC_{trough}の最大値の中央値は各々156 及び38.8μg/mL であり、維持療法期（投与 40-48 週時）の定常状態 C_{max} 及び C_{trough} の中央値は各々28.0 及び 8.13μg/mL であった[5]（日本人及び外国人併合データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より、体重70kgの患者に対するリサンキズマブの全身クリアランス（CL）、定常状態分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ 0.296L/day、7.68L 及び 21 日であった[5]（日本人及び外国人併合データ）。

16.7 薬物相互作用

尋常性乾癬患者にリサンキズマブシリンジ 150mg を反復投与したところ、カフェイン（CYP1A2）、ワルファリン（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、メトプロロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A）の曝露量は併用前後で同程度であった[6]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈クローン病〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-000 試験 Sub-study1）

中等症から重症の活動性クローン病患者を対象としたリサンキズマブの導入療法試験から移行した被験者を対象とし、プラセボ、リサンキズマブ 180mg 又は 360mg を 8 週ごとに皮下投与した維持療法試験を実施した。導入療法試験でリサンキズマブ静脈内投与により臨床的改善[注1)]が得られた被験者における、本試験 52 週時の臨床的寛解[注2)]及び内視鏡的改善[注3)]が得られた被験者の割合を下表に示す。

投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合について、いずれもリサンキズマブ 360mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示され、優越性が検証された（P≤0.01）[7]。

	プラセボ	リサンキズマブ 360mg
全体集団		
臨床的寛解[注2)]	39.6% （65/164 例）	51.8%§ （73/141 例）
内視鏡的改善[注3)]	22.0% （36/164 例）	46.5%§§ （66/141 例）
日本人集団		
臨床的寛解[注2)]	50.0% （7/14 例）	60.0% （6/10 例）
内視鏡的改善[注3)]	35.7% （5/14 例）	50.0% （5/10 例）

達成割合は、COVID-19 関連の欠測を多重代入法で補完する規定を組み込んだノンレスポンダー補完法で補完し Rubin’s rule を用いて算出された。達成した被験者例数は達成割合と評価人数により算出された。

§ 多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p≤0.01）

§§ 多重性調整下でリサンキズマブとプラセボの比較において統計学的に有意（p<0.001）

注 1）：平均 1 日排便回数が 30%以上減少及び/又は平均 1 日腹痛スコアが 30%以上減少、かついずれもベースラインより悪化していない。

注 2）：平均 1 日排便回数が 2.8 回以下でベースラインより悪化していない、かつ平均 1 日腹痛スコアが 1 以下でベースラインより悪化していない。

注 3）：中央判定の評価者によるスコア判定で粘膜炎症の内視鏡的所見（Simple Endoscopic Score for Crohn’s Disease [SES-CD]）がベースラインから 50%超減少（病変が回腸に限局している被験者でベースラインの SES-CD が 4 の場合、ベースラインからの減少が 2 以上）

本試験ではリサンキズマブ 360mg を投与された安全性評価対象 163 例中 43 例（26.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、リサンキズマブ 360mg 群では上気道感染が 163 例中 9 例（5.5%）、注射部位反応が 163 例中 7 例（4.3%）、関節痛が 163 例中 4 例（2.5%）等であった。

非盲検下でのレスキュー治療

投与 16 週時以降、症状の活動性の亢進及び客観的な炎症マーカーの確認に基づき、効果の減弱が認められた被験者は、非盲検下でのリサンキズマブによるレスキュー治療（1200mg を静脈内投与した後、360mg を 8 週ごとに皮下投与）を行った。

360mg 投与群でレスキュー治療を受けた被験者の投与 52 週時の臨床的寛解[注2)]及び内視鏡的改善[注3)]を達成した被験者の割合は、20.0%（6/30 例）及び 34.5%（10/29 例）であった。また、投与 52 週時に臨床的改善[注1)]が得られた割合は 56.7%（17/30 例）であった。

リサンキズマブ 360mg 投与群で、リサンキズマブ 1200mg 静脈内投与によるレスキュー治療を受けた被験者 33 例中 1 例（3.0%）に副作用が認められた（インフルエンザ、そう痒症）。リサンキズマブ 1200mg を静脈内投与後、360mg を 8 週ごとに皮下投与された被験者 28 例中 6 例（21.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位紅斑が 28 例中 2 例（7.1%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リサンキズマブは、インターロイキン（IL）-23 に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、IL-23 の p19 サブユニットに結合し、IL-23 の作用を中和する[8)-10)]。

18.2 *in vitro* 中和作用

18.2.1 ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒト B リンパ芽球細胞株において、リサンキズマブは STAT3 の IL-23 依存的リン酸化を阻害した[10)]。

18.2.2 マウス脾細胞において、リサンキズマブはヒト IL-23 刺激による IL-17 の産生誘導を抑制した[9)]。

18.3 *in vivo* 中和作用

ヒト IL-23 により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて、リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中の IL-17 及び IL-22 の産生を抑制した[10)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：リサンキズマブ（遺伝子組換え）
（Risankizumab (Genetical Recombination)）[JAN]
分子量：約 149,000
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23α（p19）サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり、H 鎖 237 及び 238 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Ala に置換され、C 末端の Lys は除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤および希釈液は、激しく振とうしないこと。

20.2 本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

20.3 凍結を避けて保存すること。

21. 承認条件

22. 包装

オートドーザー×1 個

23. 主要文献

1）Kimball, A.B., et al.: Br. J. Dermatol. 2015; 173: 1183-1190
2）社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2）
4）社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.1.2）
5）社内資料：母集団薬物動態（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3）
6）社内資料：CYP 基質薬物との相互作用試験（2019 年 3 月 26 日承認、CTD 2.7.2.2.1）
7）社内資料：維持療法試験 M16-000 試験（20XX 年 X 月 XX 日承認、CTD2.7.3.2、CTD2.7.3.3）
8）社内資料：IL-23 に対する結合親和性（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）
9）社内資料：*in vitro* 中和作用（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.1）
10）社内資料：*in vivo* 中和作用（2019 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦 3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

- 中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

1.8.2.2 設定の根拠

リサンキズマブの中等症から重症の活動性クローン病患者に対する効能・効果（案）は，第 II 相導入療法試験（M15-993 試験［5.3.5.1-1］），第 III 相導入療法試験（M15-991 試験［5.3.5.1-4］及び M16-006 試験［5.3.5.1-2］）及び第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 Sub-study 1［5.3.5.1-3）の結果に基づいて設定した。

1.8.2.2.1 試験の概要

1.8.2.2.1.1 導入療法試験

第 II 相導入療法試験：M15-993 試験

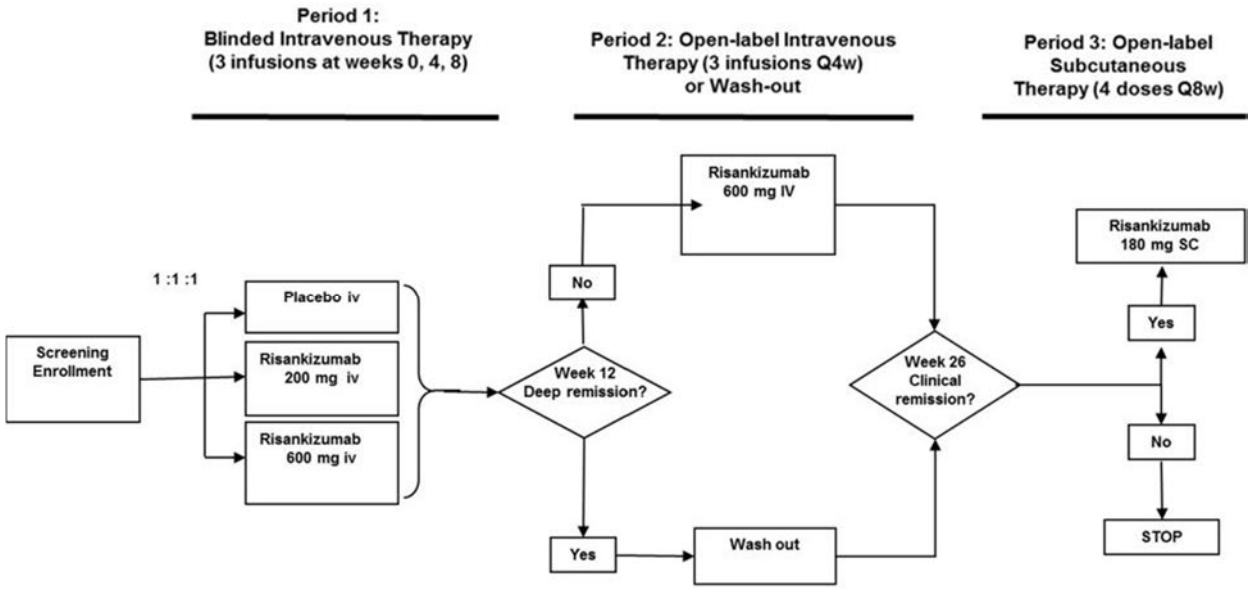
M15-993 試験は，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象に，リサンキズマブの有効性，薬物動態及び安全性を評価する第 II 相，proof-of-concept，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量範囲探索試験である。中等症から重症の活動性クローン病の定義は以下のとおりであった。

クローン病活動性指数（以下「CDAI」）が 220 以上 450 以下で，回腸又は結腸の 1 ヵ所以上の部位に粘膜潰瘍を有しており，Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity（以下「CDEIS」）が 7 以上（病変が回腸に限局している患者の場合は 4 以上）ランダム化前に大腸内視鏡で評価し，中央独立判定の評価者により確定された。

本試験は，最大 4 週間のスクリーニング期間，12 週間の二重盲検静脈内（以下「IV」）投与ピリオド（第 1 ピリオド），14 週間の非盲検 IV 投与 / 休薬ピリオド（第 2 ピリオド），26 週間の非盲検皮下（以下「SC」）投与ピリオド（第 3 ピリオド），及び 15 週間の追跡調査ピリオドで構成された。（図 1.8.2-1）。

121 例の被験者を 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。ランダム化時には，過去の抗腫瘍壊死因子製剤使用の有無（未治療，既治療）を因子とした層別化を行った。

図 1.8.2-1. 試験デザインの概略（M15-993 試験）



Note: Deep remission was defined as achieving clinical remission (CDAI < 150) and endoscopic remission (CD Endoscopic Index of Severity [CDEIS] < 4 or < 2 in subjects with initial isolated ileitis, as determined by blinded central review).

Note: Ileocolonoscopy was to be performed for all subjects at Screening, Week 12, and Week 52 to evaluate endoscopic response/remission, and to provide mucosal biopsy specimens for molecular pharmacodynamics assessments pre- and post-treatment (Protocol Section 3.1). Ileocolonoscopy was also to be performed for any subject discontinuing prematurely after Week 12.

Note: In case of a disease flare during Period 2, defined as an increase of CDAI score > 70 points compared to Week 12 and a CDAI score > 220 or greater, the investigator was to perform an ileocolonoscopy within 2 weeks. If the CDEIS was < 4 (or < 2 for subjects with isolated ileitis), subjects were to continue on wash-out until Week 26. If the CDEIS is > 4 (or > 2 for subjects with initial isolated ileitis), subjects were to have received OL IV induction therapy (3 doses separated by 4-week intervals) with 600 mg of risankizumab as described in Protocol Flowchart B.

第 III 相導入療法試験：M15-991 試験及び M16-006 試験

M15-991 試験及び M16-006 試験は，中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として，導入療法におけるリサンキズマブの有効性及び安全性を評価する第 III 相，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験である。中等症から重症の活動性クローン病の定義は以下のとおりであった。

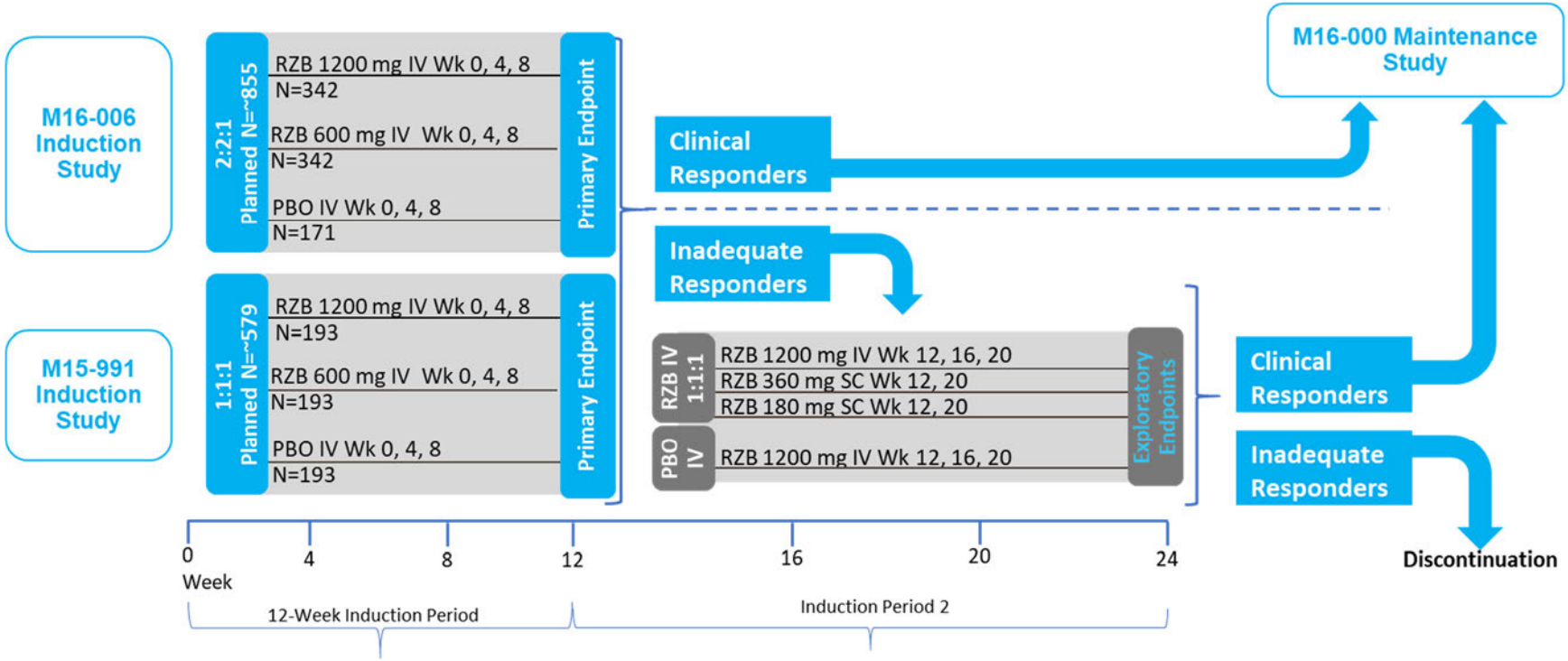
1. 平均 1 日排便回数（以下「SF」）が 4 回以上（算出時は水様便及び非常に柔らかい便のみを記録する）及び / 又は平均 1 日腹痛スコア（以下「APS」）が 2 以上。
2. CDAI が 220 以上 450 以下。
3. 粘膜炎症の内視鏡的所見（Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease［以下「SES-CD」］）が 6 以上、又は病変が回腸に限局している場合は 4 以上（狭窄の有無の項目を除く）。全ての適格性のスコアは，中央判定の評価者により判定される。なお，SES-CD が低値の被験者も組み入れ，各試験の総被験者数の 10%を上限とした。SES-CD が低値の被験者は，小腸大腸型病変又は大腸型病変の場合は，SES-CD が 3 以上 6 未満，又は病変が回腸に限局している場合は，SES-CD が 3 として規定した。

M15-991 試験及び M16-006 試験では，それぞれ約 579 名及び約 855 名の被験者を組入れた。M15-991 試験では，生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容の被験者（以下「Bio-IR」）（インフリキシマブ，アダリムマブ，セルトリズマブ，ナタリズマブ，ベドリズマブ及びウステキヌマブ）を登録した。M16-006 試験では，Bio-IR（ウステキヌマブの前治療は 20%を上限とした）被験者及び Bio-IR 以外の被験者で，生物学的製剤を除いた従来の治療（ブデソニド，ベクロメタゾン，コルチコステロイドの全身投与，免疫調節薬）に対して効果不十分又は不耐容であった（以下「non Bio-IR」）の被験者を組み入れた。なお，両試験は国際共同試験であり，M16-006 試験にのみ日本人を組入れた。

両試験ともに 12 週間の導入療法期と追加の 12 週間の導入療法期 2（図 1.8.2-2）から構成された。12 週間の導入療法期の目的は，導入療法としてのリサンキズマブ（600 mg 又は 1200 mg を 0，4 及び 8 週に IV 投与）の有効性及び安全性をプラセボと比較評価することであった。導入療法期 2 の目的は，12 週間の導入期終了時にリサンキズマブ IV 投与で臨床的改善が認められなかった被験者を対象として，リサンキズマブ IV 投与による再導入療法の有効性及び安全性を，リサンキズマブ SC 投与による維持療法の開始と比較して評価することであった。

主要評価項目は，臨床的寛解及び内視鏡的改善（導入療法：12 週，維持療法：52 週）であるが，臨床的寛解の定義は，米国（以下「US」）では CDAI，米国以外（以下「OUS」）では SF/APS に基づく臨床的寛解とした（表 1.8.2-1）。

図 1.8.2-2. 試験デザインの概略（第 III 相寛解導入試験）



IV = intravenous; RZB or Risa = risankizumab; SC = subcutaneous; wk = week

表 1.8.2-1. クローン病を対象としたリサンキズマブの臨床開発計画における主要な第 III 相試験の概要

	M15-991 12-Week Induction Period	M16-006 12-Week Induction Period	M16-000 Sub-Study 1
Population	Subjects with moderately to severely active CD who were Bio-IR[a]	Subjects with moderately to severely active CD who were Bio-IR[a] or Non-Bio-IR[b]	Subjects who achieved SF/APS clinical responsec at Week 12 or Week 24 of the induction studies
Risankizumab Dose	RZB 1200 mg IV or RZB 600 mg IV q4w for 3 doses	RZB 1200 mg IV or RZB 600 mg IV q4w for 3 doses	RZB 180 mg SC or RZB 360 mg SC q8w[d]
Duration	12-weeks	12-weeks	52-weeks
Comparator	PBO IV q4w for 3 doses	PBO IV q4w for 3 doses	PBO SC q8w
Primary Objective	Evaluate the efficacy and safety of risankizumab versus placebo during induction therapy in subjects with moderately to severely active CD.	Evaluate the efficacy and safety of risankizumab versus placebo during induction therapy in subjects with moderately to severely active CD.	Evaluate the efficacy and safety of risankizumab versus placebo as maintenance therapy in subjects with moderately to severely active CD who responded to 12-weeks of risankizumab IV induction treatment.

	M15-991 12-Week Induction Period	M16-006 12-Week Induction Period	M16-000 Sub-Study 1
Number of subjects exposed to at least 1 dose of study drug (SA1)[d]	Total = 618 RZB 600 mg IV = 206 RZB 1200 mg IV = 205 PBO IV = 207	Total = 931 RZB 600 mg IV = 373 RZB 1200 mg IV = 372 PBO IV = 186	Total = 712 Randomized Subjects[e] RZB 180 mg SC = 179 RZB 360 mg SC = 179 Withdrawal (PBO SC) = 184 Non-Randomized Subjects[f] RZB 180 mg SC = 31 RZB 360 mg SC = 33 PBO SC = 106
Number of subjects included in the primary population for efficacy (ITT1A)[g]	Total = 569 RZB 600 mg IV = 191 RZB 1200 mg IV = 191 PBO IV = 187	Total = 850 RZB 600 mg IV = 336 RZB 1200 mg IV = 339 PBO IV = 175	Total = 462 RZB 180 mg SC = 157 RZB 360 mg SC = 141 Withdrawal (PBO SC) = 164
Co-Primary Efficacy Endpoints (US Protocol)	CDAI remission[i] at Week 12; Endoscopic response[j] at Week 12.	CDAI remission[i] at Week 12; Endoscopic response[j] at Week 12.	CDAI clinical remission[i] at Week 52; Endoscopic response[j] at Week 52
Co-Primary Efficacy Endpoints (OUS Protocol)	SF/APS clinical remission[k] at Week 12; Endoscopic response[j] at Week 12.	SF/APS clinical remission[k] at Week 12. Endoscopic response[j] at Week 12.	SF/APS clinical remission[k] at Week 52; Endoscopic response[j] at Week 52.
Status	Complete	Complete	Primary data base lock completed, final data base lock pending 140-day follow up

a. Bio-IR population: subjects with documented intolerance or inadequate response to one or more approved biologics for CD (infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, vedolizumab, and/or ustekinumab).

b. Non-Bio-IR population: subjects who had an inadequate response or intolerance to one or more conventional therapies (aminosalicylates, oral locally acting steroids , systemic corticosteroids, or immunomodulators; also included subjects who received prior biologic therapy but stopped therapy based on reasons other than inadequate response or intolerance (e.g., change in reimbursement coverage, well-controlled disease).

c. SF/APS clinical response: ≥ 30% decrease in average daily SF and/or ≥ 30% decrease in average daily APS and both not worse than Baseline.

d. SA1 population: enrolled subjects in the safety population who received at least one dose of study drug.

e. All randomized subjects achieved clinical response to risankizumab IV at Week 12 or Week 24 of the induction studies.

f. All non-randomized subjects achieved clinical response to IV placebo at Week 12 or risankizumab SC at Week 24 of the induction studies.

g. ITT1A Primary efficacy population: all randomized subjects who received at least one dose of study drug with a baseline SES-CD, excluding the narrowing component, of ≥6, or ≥4 for isolated ileal disease, confirmed by a blinded central reviewer; excludes subjects from a non-compliant site as described in the company position. In addition, for Study M16-000 Sub-study 1, all randomized subjects received at least one dose of study drug in the sub-study 1 and received 12-weeks of risankizumab IV induction treatment.

h. CDAI clinical remission: CDAI < 150.

i. Endoscopic response: decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline), as scored by central reviewer.

j. Clinical remission per SF/APS: average daily SF ≤ 2.8 and not worse than Baseline AND average daily APS ≤ 1 and not worse than Baseline.

Cross Reference: M15-991 試験 clinical study report（以下「CSR」） Table 14.1 1.3.2, Table 14.1 1.2; M16-006 試験 CSR Table 14.1 1.3.2, Table 14.1 1.2; M16-000 試験 Sub-study 1 CSR Table 14.1 3.2.1, Table 14.1 3.2.2, Table 14.1 14.1 1.1

1.8.2.2.1.2 維持療法試験

第 III 相維持療法試験：M16-000 試験

M16-000 試験は多施設共同試験であり，3 つの Sub-study から構成された。Sub-study 1 は 52 週間の無作為化，二重盲検，プラセボ対照，維持療法試験であり，最初に組み入れられた（図 1.8.2-3）。Sub-study 2 は進行中の 52 週間のランダム化，探索的維持療法試験であり，Sub-study 2 への組入れは，Sub-study 1 への組入れ完了後に開始した。Sub-study 2 では，効果が消失した被験者を対象に 2 種類の用量漸増法を評価した。Sub-study 3 は進行中の非盲検長期継続投与試験である。52 週間の試験期間とし，1 年間の安全性を把握するとともに，休薬群での疾患再燃を観察するために十分なリサンキズマブのウォッシュアウト期間を確保できるようにした。なお M16-000 試験は，日本人を含む国際共同試験として実施した。

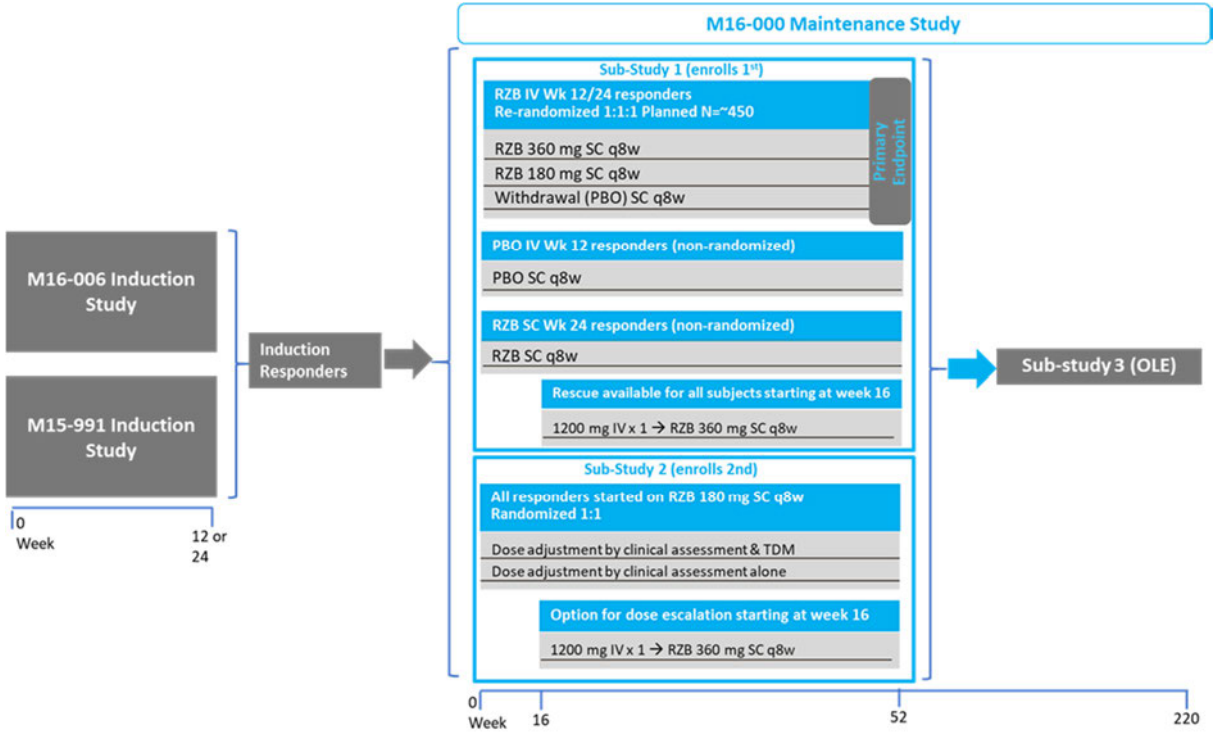
M16-000 試験 Sub-study 1 は，導入療法試験終了時（投与 12 週目又は 24 週目）に臨床的改善を達成した被験者を組み入れるようデザインされた。臨床的改善は，平均 1 日 SF の 30%以上の減少及び/又は平均 1 日 APS の 30%以上の減少であり，いずれも導入試験のベースラインより悪化していないと定義した。リサンキズマブの IV 投与による導入療法で臨床的改善を達成した被験者を，リサンキズマブの投与継続群（180 mg 又は 360 mg を 8 週毎に SC 投与）又は休薬群（プラセボを 8 週毎に SC 投与）に再ランダム化した。導入療法試験でプラセボの IV 投与又はリサンキズマブの SC 投与で臨床的改善が認められた被験者はランダム化せず，盲検下で同じ治験薬（プラセボの SC 投与又はリサンキズマブの SC 投与）の投与を継続した。

ランダム化された被験者の層別化は，導入療法試験の最終来院時からの内視鏡的改善（治験実施医療機関の読影による）及び臨床的寛解の状態，並びにリサンキズマブの最終導入療法用量に基づいて行った。M16-000 試験 Sub-study 1 の主要評価項目を表 1.8.2-1 に示す。

投与 16 週時以降，症状の活動性の亢進及び客観的な炎症マーカーの確認に基づき，Sub-study 1 の期間中に効果の減弱が認められた被験者は，非盲検下でのリサンキズマブによるレスキュー治療（リサンキズマブ 1200 mg を IV 投与した後，リサンキズマブ 360 mg を 8 週毎に SC 投与）に適格とした。

Sub-study 1 の組入れ完了後に Sub-study 2 の組入れを開始した。治験実施計画書の規定に従い，導入療法終了時に臨床的改善を達成した被験者を 1:1 の割合で Sub-study 2 の 52 週間の維持療法試験に無作為に割り付け，用量漸増法を比較した。Sub-study 3 は進行中の非盲検長期継続投与試験である。Sub-study 2 及び Sub-study 3 は，現在試験を実施中である。

図 1.8.2-3. 試験デザインの概略（M16-000 試験）



IV = intravenous; PBO = placebo; q8w = every 8 weeks; RZB = risankizumab; TDM = therapeutic drug monitoring; Wk = Week

1.8.2.2.2 有効性

1.8.2.2.2.1 導入療法試験：M16-006 試験

投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く（P < 0.001），主要評価項目である co-primary endpoints が達成された（表 1.8.2-2）。また，主要な部分集団である Bio-IR 及び non Bio-IR の部分集団において，投与 12 週時の co-primary endpoints の両評価項目の結果より，明確な効果が示され，両部分集団において，リサンキズマブ 600 mg IV 群と 1200 mg IV 群で数値的に同様の結果であった（2.7.3.3.3.1.1.1 項）。

日本人部分集団における，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群での投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，全体集団とおおむね一貫していた（表 1.8.2-2）。

表 1.8.2-2. Co-primary Endpoints の結果（NRI-C, ITT1A Population）：M16-006 試験

	Overall population					Japanese subgroup				
				Adjusted Treatment Difference					Treatment Difference	
	PBO IV N = 175 n (%)	RZB 600 mg IV N = 336 n (%)	RZB 1200 mg IV N = 339 n (%)	Δ RZB 600 mg IV – PBO (95% CI)	Δ RZB 1200 mg IV – PBO (95% CI)	PBO IV N = 16 n (%)	RZB 600 mg IV N = 28 n (%)	RZB 1200 mg IV N = 27 n (%)	Δ RZB 600 mg IV – PBO (95% CI)	Δ RZB 1200 mg IV – PBO (95% CI)
SF/APS clinical remission at Week 12[a]	38 (21.7)	146 (43.5)	139 (41.0)	21.9 (13.8, 29.9) ***	18.8 (10.8, 26.8) ***	3 (18.8)	19 (67.9)	10 (37.0)	49.1 (23.3, 74.9)	18.3 (-8.1, 44.7)
Endoscopic response at Week 12[b]	21 (12.0)	135 (40.3)	109 (32.1)	28.3 (21.2, 35.4) ***	20.3 (13.6, 27.1) ***	1 (6.3)	10 (35.7)	6 (22.2)	29.5 (8.1, 50.8)	16.0 (-3.7, 35.6)

a. SF/APS clinical remission: average daily SF ≤ 2.8 and not worse than baseline and average daily APS ≤ 1 and not worse than baseline.

b. Endoscopic response: decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline), as scored by central reviewer.

Note: Δ = Difference

*** P value <0.001

Cross reference: M16-006 試験 CSR Table 14.2 1.2.2.1, Table 14.2 1.2.3.1, M16-006 試験 Japan population subgroup analysis（以下「JSA」） Table 14.2 1.2.2.1 J, Table 14.2 1.2.3.1 J

1.8.2.2.2.2 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して統計学的に有意に高く（いずれも $P < 0.01$），主要評価項目である co-primary endpoints が達成されたが，リサンキズマブ 180 mg SC 群においては co-primary endpoints が達成されなかった（表 1.8.2-3）。また，主要な部分集団である Bio-IR 及び non Bio-IR の部分集団において，co-primary endpoints の両評価項目の結果，全体として同様の傾向が認められた（2.7.3.3.3.1.1.3 項）。

日本人部分集団における，リサンキズマブ 360 mg SC 群での投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，全体集団とおおむね一貫していた（表 1.8.2-3）。

表 1.8.2-3. Co-primary Endpoints の結果（NRI-C, ITT1A Population）：M16-000 試験 Sub-study 1

	Overall population					Japanese subgroup				
	Randomized Subjects			Adjusted Treatment Difference		Randomized Subjects			Treatment Difference	
	WD (PBO) SC N = 164 n (%)	RZB 180 mg SC N = 157 n (%)	RZB 360 mg SC N = 141 n (%)	Δ RZB 180 mg SC – PBO (95% CI)	Δ RZB 360 mg SC – PBO (95% CI)	WD (PBO) SC N = 14 n (%)	RZB 180 mg SC N = 12 n (%)	RZB 360 mg SC N = 10 n (%)	Δ RZB 180 mg SC – PBO (95% CI)	Δ RZB 360 mg SC – PBO (95% CI)
SF/APS clinical remission at Week 52[a]	65 (39.6)	73 (46.5)	73 (51.8)	7.7 (-2.1, 17.5)	15.2 (4.9, 25.4) **	7 (50.0)	7 (58.3)	6 (60.0)	8.3 (-29.9, 46.6)	10.0 (-30.1, 50.1)
Endoscopic response at Week 52[b]	36 (22.0)	74 (47.1)	66 (46.5)	26.0 (17.2, 34.7) ***	27.8 (18.7, 37.0) ***	5 (35.7)	7 (58.3)	5 (50.0)	22.6 (-14.9, 60.1)	14.3 (-25.6, 54.2)

a. SF/APS clinical remission: average daily SF ≤ 2.8 and not worse than baseline and average daily APS ≤ 1 and not worse than baseline.

b. Endoscopic response: decrease in SES-CD > 50% from baseline (or for subjects with isolated ileal disease and a baseline SES-CD of 4, at least a 2-point reduction from baseline), as scored by central reviewer.

Note: Δ = Difference

** P value ≤0.01; *** P value <0.001

Cross reference: M16-000 試験 Sub-study1 CSR Table 14.2__2.2.1, Table 14.2__2.3.1, M16-000 試験 Sub-study1 JSA Table 14.2__2.2.1_J, Table 14.2__2.3.1_J

1.8.2.2.3 安全性

12 週導入療法の安全性については，M15-993 試験の第 1 ピリオド（リサンキズマブ 600 mg IV 投与群及びプラセボ群のみ），M15-991 試験及び M16-006 試験の 12 週導入療法期の併合解析結果を用いた。維持療法の安全性については，維持療法を実施した試験が M16-000 試験のみであったことから併合解析は実施せず，M16-000 試験 Sub-study 1 でランダム化された被験者（導入療法試験でリサンキズマブ IV 投与により臨床的改善を達成した被験者）の結果を用いた。

1.8.2.2.3.1 導入療法試験：M15-993 試験，M15-991 試験及び M16-006 試験

12 週導入療法期では，有害事象が認められた被験者の割合は，リサンキズマブ群全体とプラセボ群で同程度であり，リサンキズマブ 600 mg IV 投与群とリサンキズマブ 1200 mg IV 投与群でも同程度であった（表 1.8.2-4）。重篤な有害事象，高度の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は，プラセボ群と比較して両リサンキズマブ IV 投与群で低かった。これは主に，プラセボ群では基礎疾患に関連する事象が多かったためであった。死亡は，リサンキズマブ 1200 mg IV 投与群で 1 件，プラセボ群で 2 件報告された（詳細は 2.7.4.2.1.2 項に記載する）。

全体として，リサンキズマブの 2 用量の IV 投与と有害事象の発現率との間に明らかな用量相関性は認められなかった（表 1.8.2-4）。

比較的よくみられる有害事象及び特に注目すべき事象の詳細は 2.7.4.2.1.1 項及び 2.7.4.2.1.5.1 項に示す。

中等症から重症の活動性クローン病患者の全体集団の安全性プロファイルは他の適応症で認められた安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。また，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった（表 1.8.2-4）。

表 1.8.2-4. 12 週導入療法期の有害事象の概要（12 週導入療法安全性統合解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）（導入療法試験：M15-993 試験，M15-991 試験及び M16-006 試験）

	12 週導入療法安全性併合解析対象集団						日本人安全性解析対象集団					
	リサンキズマブ投与群						リサンキズマブ投与群					
	Placebo IV (N = 432)	600 mg IV (N = 620)	1200 mg IV (N = 577)	合計 (N = 1197)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		Placebo IV (N =16)	600 mg IV (N =31)	1200 mg IV (N = 28)	合計 (N =59)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences	
	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	RZB 600 mg IV - PBO IV	RZB 1200 mg IV - PBO IV	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RZB 600 mg IV - PBO IV	RZB 1200 mg IV - PBO IV
Subjects with:												
有害事象	274 (63.4) [61.4]	339 (54.7) [53.9]	312 (54.1) [54.4]	651 (54.4) [54.7]	-7.5 [-13.7, -1.3]	-5.9 [-12.4, 0.5]	10 (62.5)	16 (51.6)	12 (42.9)	28 (47.5)	-10.9 [-40.4, 18.6]	-19.6 [-49.6, 10.3]
COVID-19 に関連した有害事象	3 (0.7) [0.8]	1 (0.2) [0.2]	0	1 (< 0.1) [< 0.1]	-0.6 [-1.6, 0.3]	-0.8 [-1.8, 0.1]	0	0	0	0	0.0	0.0
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された有害事象	91 (21.1) [21.1]	117 (18.9) [18.6]	108 (18.7) [18.7]	225 (18.8) [18.5]	-2.6 [-7.6, 2.5]	-2.5 [-7.8, 2.7]	2 (12.5)	6 (19.4)	1 (3.6)	7 (11.9)	6.9 [-14.5, 28.2]	-8.9 [-26.5, 8.7]
高度の有害事象	52 (12.0) [11.2]	32 (5.2) [5.0]	30 (5.2) [5.2]	62 (5.2) [5.2]	-6.2 [-9.7, -2.8]	-5.4 [-9.0, -1.8]	2 (12.5)	1 (3.2)	1 (3.6)	2 (3.4)	-9.3 [-26.6, 8.1]	-8.9 [-26.5, 8.7]

	12 週導入療法安全性併合解析対象集団						日本人安全性解析対象集団					
	リサンキズマブ投与群						リサンキズマブ投与群					
	Placebo IV (N = 432)	600 mg IV (N = 620)	1200 mg IV (N = 577)	合計 (N = 1197)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		Placebo IV (N =16)	600 mg IV (N =31)	1200 mg IV (N = 28)	合計 (N =59)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences	
	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	RZB 600 mg IV - PBO IV	RZB 1200 mg IV - PBO IV	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RZB 600 mg IV - PBO IV	RZB 1200 mg IV - PBO IV
重篤な有害事象	67 (15.5) [15.0]	41 (6.6) [6.5]	23 (4.0) [4.0]	64 (5.3) [5.4]	-8.5 [-12.5, -4.6]	-10.0 [-14.0, -6.1]	3 (18.8)	3 (9.7)	0	3 (5.1)	-9.1 [-30.8, 12.7]	-18.8 [-37.9, 0.4]
治験薬投与の中止に至った有害事象	37 (8.6) [8.2]	13 (2.1) [2.0]	12 (2.1) [2.1]	25 (2.1) [2.1]	-6.2 [-9.0, -3.3]	-5.7 [-8.7, -2.7]	2 (12.5)	0	0	0	-12.5 [-28.7, 3.7]	-12.5 [-28.7, 3.7]
死亡に至った有害事象	2 (0.5) [0.6]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (< 0.1) [< 0.1]	-0.6 [-1.5, 0.2]	-0.5 [-1.4, 0.5]	0	0	0	0	0.0	0.0
死亡	2 (0.5) [0.6]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (< 0.1) [< 0.1]	-0.6 [-1.5, 0.2]	-0.5 [-1.4, 0.5]	0	0	0	0	0.0	0.0
治験薬の最終投与後 140 日以内に発生した死亡	2 (0.5) [0.6]	0	1 (0.2) [0.2]	1 (< 0.1) [< 0.1]	-0.6 [-1.5, 0.2]	-0.5 [-1.4, 0.5]	0	0	0	0	0.0	0.0
治験薬の最終投与から 140 日を超えて発生した死亡	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0	0	0	0.0	0.0

	12 週導入療法安全性併合解析対象集団						日本人安全性解析対象集団					
	リサンキズマブ投与群						リサンキズマブ投与群					
	Placebo IV (N = 432)	600 mg IV (N = 620)	1200 mg IV (N = 577)	合計 (N = 1197)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		Placebo IV (N =16)	600 mg IV (N =31)	1200 mg IV (N = 28)	合計 (N =59)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences	
	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	n (%) [SSA%]	RZB 600 mg IV - PBO IV	RZB 1200 mg IV - PBO IV	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RZB 600 mg IV - PBO IV	RZB 1200 mg IV - PBO IV
COVID-19 に関連した死亡	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0	0	0	0.0	0.0

a. Study-size adjusted risk difference between treatment groups.

Note: SSA estimates for 1200 mg IV and the 1200 mg IV - Placebo treatment difference and 95% CI are based on two studies: M15-991 and M16-006. SSA estimates for Placebo, 600 mg IV and treatment difference and 95% CI are based on all 3 studies: M15-993, M15-991 and M16-006.

Cross reference: Integrated Summary of Safety（以下「ISS」） Table 2.4 1.1.1.1, Table 2.4 1.1.1.2, M16-006 試験 JSA Table 14.3 1.1.1.5 J

1.8.2.2.3.2 維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study 1

維持療法期では，有害事象の発現率はリサンキズマブ群で同程度であり，休薬群（プラセボ群）で高かった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は，リサンキズマブを投与された被験者と休薬（プラセボ SC 投与）した被験者でおおむね同程度であった（表 1.8.2-5）。リサンキズマブ SC 投与の 2 用量間に用量依存性は認められなかった。52 週間の維持療法期間中に死亡例は認められなかった。比較的よくみられる有害事象及び特に注目すべき事象の詳細は 2.7.4.2.1.1 及び 2.7.4.2.1.5.1 項に示す。

中等症から重症の活動性クローン病患者の全体集団の安全性プロファイルは他の適応症で認められた安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。また，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった（表 1.8.2-5）。

表 1.8.2-5. 維持療法期の有害事象の概要（安全性解析対象集団及び日本人安全性解析対象集団）（維持療法試験：M16-000 試験 Sub-study1）

	安全性解析対象集団							日本人安全性解析対象集団							All Treated Safety Analysis Set	
	Risankizumab							Risankizumab								
	Withdrawal (Placebo SC) (N = 184)	180 mg SC (N = 179)	360 mg SC (N = 179)	Total (N = 358)	Rescue Therapy (N = 150)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		Withdrawal (Placebo SC) (N = 14)	180 mg SC (N = 13)	360 mg SC (N =13)	Total (N = 26)	Rescue Therapy (N =13)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		RZB360 mg SC (N = 533)	Any RZB SC (N = 1318)
						RZB 180 mg SC - PBO SC	RZB 360 mg SC - PBO SC						RZB 180 mg SC - PBO SC	RZB 360 mg SC - PBO SC		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			n (%)	n (%)
Subjects with:																
有害事象	135 (73.4)	128 (71.5)	129 (72.1)	257 (71.8)	92 (61.3)	-1.9 (-11.1, 7.3)	-1.3 (-10.5, 7.9)	10 (71.4)	8 (61.5)	11 (84.6)	19 (73.1)	9 (69.2)	-9.9 [-45.4, 25.6]	13.2 [-17.5, 43.9]	338 (63.4)	876 (66.5)
COVID-19 に関連した有害事象	1 (0.5)	1 (0.6)	4 (2.2)	5 (1.4)	4 (2.7)	0.0 (-1.5, 1.5)	1.7 (-0.7, 4.1)	0	0	0	0	0	0.0	0.0	20 (3.8)	65 (4.9)
治験薬との因果関係が関連ありと医師により判断された有害事象	46 (25.0)	49 (27.4)	45 (25.1)	94 (26.3)	26 (17.3)	2.4 (-6.7, 11.4)	0.1 (-8.8, 9.1)	1 (7.1)	2 (15.4)	4 (30.8)	6 (23.1)	3 (23.1)	8.2 [-15.6, 32.0]	23.6 [-4.9, 52.1]	121 (22.7)	314 (23.8)

	安全性解析対象集団							日本人安全性解析対象集団							All Treated Safety Analysis Set	
	Risankizumab							Risankizumab								
	Withdrawal (Placebo SC) (N = 184)	180 mg SC (N = 179)	360 mg SC (N = 179)	Total (N = 358)	Rescue Therapy (N = 150)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		Withdrawal (Placebo SC) (N = 14)	180 mg SC (N = 13)	360 mg SC (N =13)	Total (N = 26)	Rescue Therapy (N =13)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		RZB360 mg SC (N = 533)	Any RZB SC (N = 1318)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RZB 180 mg SC - PBO SC	RZB 360 mg SC - PBO SC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RZB 180 mg SC - PBO SC	RZB 360 mg SC - PBO SC	n (%)	n (%)
高度の有害事象	23 (12.5)	12 (6.7)	21 (11.7)	33 (9.2)	12 (8.0)	-5.8 (-11.8, 0.2)	-0.8 (-7.5, 5.9)	2 (14.3)	0	2 (15.4)	2 (7.7)	1 (7.7)	-14.3 [-32.6, 4.0]	1.1 [-25.7, 27.9]	40 (7.5)	125 (9.5)
重篤な有害事象	23 (12.5)	22 (12.3)	24 (13.4)	46 (12.8)	18 (12.0)	-0.2 (-7.0, 6.6)	0.9 (-6.0, 7.8)	2 (14.3)	0	3 (23.1)	3 (11.5)	3 (23.1)	-14.3 [-32.6, 4.0]	8.8 [-20.5, 38.1]	58 (10.9)	177 (13.4)
治験薬投与の中止に至った有害事象	6 (3.3)	3 (1.7)	6 (3.4)	9 (2.5)	3 (2.0)	-1.6 (-4.8, 1.6)	0.1 (-3.6, 3.8)	1 (7.1)	0	0	0	1 (7.7)	-7.1 [-20.6, 6.3]	-7.1 [-20.6, 6.3]	15 (2.8)	48 (3.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0	2 (0.2)
死亡	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0	2 (0.2)

	安全性解析対象集団							日本人安全性解析対象集団							All Treated Safety Analysis Set	
	Risankizumab							Risankizumab								
	Withdrawal (Placebo SC) (N = 184)	180 mg SC (N = 179)	360 mg SC (N = 179)	Total (N = 358)	Rescue Therapy (N = 150)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		Withdrawal (Placebo SC) (N = 14)	180 mg SC (N = 13)	360 mg SC (N =13)	Total (N = 26)	Rescue Therapy (N =13)	Treatment Comparison [95% CI][a] for n (%) differences		RZB360 mg SC (N = 533)	Any RZB SC (N = 1318)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RZB 180 mg SC - PBO SC	RZB 360 mg SC - PBO SC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	RZB 180 mg SC - PBO SC	RZB 360 mg SC - PBO SC	n (%)	n (%)
治験薬の最終投与後 140 日以内に発生した死亡	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0	2 (0.2)
治験薬の最終投与から 140 日を超えて発生した死亡	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0
COVID-19 に関連した死亡	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0	0

a. 95% CI for treatment difference is based on the normal approximation.

Note: Subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

Cross reference: M16-000 試験 CSR Table 14.3 1.1.1.7, Table 14.3 1.1.1.8; ISS Table 2.4 1.5.1.1, Table 2.4 1.5.1.2, M16-000 試験 Sub-study 1 JSA Table 14.3 1.1.1.7 J,

1.8.2.2.4 薬物動態学的ブリッジング試験

M19-128 試験（5.3.1.2-1 項）は，健康被験者を対象とした第 I 相，単回投与，ランダム化，非盲検，多施設共同試験であり，2 つの Substudy で構成された。Substudy 1 では，第 III 相試験で使用されている 90 mg プレフィルドシリンジ（4×1 mL の SC 投与）に対する市販予定の 360 mg オンボディデリバリーシステム（以下「OBDS」）（2.4 mL の単回 SC 投与）のリサンキズマブの相対的バイオアベイラビリティを評価し，更に，180 mg OBDS（1.2 mL）を単回 SC 投与したときのリサンキズマブの薬物動態を評価した。Substudy 2 では，最大臨床推奨用量の可能性を加味してリサンキズマブを 1800 mg IV 投与し，第 III 相試験で使用されている 300 mg 液剤バイアルに対する市販予定の 600 mg 液剤バイアルのリサンキズマブの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

全体で 394 例の被験者を Substudy 1 では 4:4:1 に，Substudy 2 では 1:1 にランダムに割付け，393 例に以下のようにリサンキズマブを単回投与した。

Substudy 1：

- グループ 1：360 mg SC（90 mg プレフィルドシリンジ × 4，対照）（N = 127，N = 8 の日本人を含む）
- グループ 2：360 mg SC（OBDS，150 mg/mL，2.4 mL，試験）（N = 129， N = 8 の日本人を含む）
- グループ 3：180 mg SC（OBDS，150 mg/mL，1.2 mL）（N = 30）

Substudy2：

- グループ 4：1800 mg IV（6 × 300 mg 液剤バイアル［90 mg/mL］，対照）（N = 53）
- グループ 5：1800 mg IV（3 × 600 mg 液剤バイアル［60 mg/mL］，試験）（N = 54）

本試験のデータから，市販予定の SC 及び IV 投与用製品は，第 III 相試験用製品と生物学的に同等又は同程度であり，忍容性は良好であることが示された。新たな安全性リスクは特定されなかった。薬物動態及び免疫原性の結果の要約を 2.7.1.2.2 項に示す。

1.8.2.3 まとめ

中等症から重症の活動性にあるクローン病患者に対する導入療法では，リサンキズマブ 600 mg IV 投与の 12 週時のプラセボに対する優越性が示された。維持療法として，リサンキズマブ 360 mg SC 投与の 52 週時のプラセボに対する優越性が示された。中等症から重症の活動性クローン病患者におけるリサンキズマブの安全性プロファイルは許容可能であり，リスクは管理可能であることが示された。有効性及び安全性はいずれも全体集団と日本人集団で一貫していた。

以上から，リサンキズマブの効能・効果（案）を 1.8.2.1 項に記載したとおりとした。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

導入療法

通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，600 mg を 4 週間隔で 3 回（初回，4 週，8 週）点滴静注する。なお，リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法開始 16 週以降に効果が減弱した場合，1200 mg を単回点滴静注することができる。

維持療法

リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法終了 4 週後から，通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360 mg を 8 週間隔で皮下投与する。

1.8.3.2 設定の根拠

1.8.3.2.1 試験の概要

リサンキズマブの中等症から重症の活動性クローン病患者に対する用法・用量（案）は，第 II 相導入療法試験（M15-993 試験［5.3.5.1-1］），第 III 相導入療法試験（M15-991 試験［5.3.5.1-4］及び M16-006 試験［5.3.5.1-2］）及び第 III 相維持療法試験（M16-000 試験 Sub-study 1［5.3.5.1-3］）の結果に基づいて設定した。

臨床試験の要約を 1.8.2.2.1 項に示す。

1.8.3.2.2 有効性

1.8.3.2.2.1 導入療法の用法・用量の設定根拠

第 III 相試験の用法・用量の設定根拠

第 III 相導入療法試験（M16-006 試験及び M15-991 試験）では，リサンキズマブ 600 mg 及び 1200 mg 静脈内（以下「IV」）投与（0，4 及び 8 週時に投与）の 2 つの用量について検討した。

第 II 相導入療法試験（M15-993 試験）では，リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg IV 投与（0，4 及び 8 週時に投与）を検討し，用量反応及び曝露反応解析に基づき，第 III 相導入療法試験の用量を設定した。M15-993 試験の結果から，臨床的評価項目及び内視鏡的評価項目において，明確な用量反応が示され，リサンキズマブ 200 mg 及び 600 mg で効果がプラトーに達することなく，用量に比例して高い有効性が認められた（2.7.3.2.1 項，M16-006 試験 治験実施計画書 5.6.4 項，M15-991 試験 治験実施計画書 5.6.4 項）。したがって，第 III 相導入療法試験では，リサンキズマブ 600 mg IV 投与に加え，より高用量（リサンキズマブ 1200 mg IV 投与）も評価した。

M16-006 試験及び M15-991 試験

投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く，主要評価項目である co-primary endpoints が達成された（M16-006 試験：1.8.2.2 項，M15-991 試験：2.7.3.2.2.2 項）。

生物学的製剤による前治療で効果不十分又は不耐容であった被験者（以下「Bio-IR」）及び Bio-IR 以外の被験者で，従来の治療に対して効果不十分又は不耐容の被験者（以下「non Bio-IR」）の部分集団解析及びより厳格な評価項目（例えば，内視鏡的寛解）の解析を含む全体的な有効性の結果から，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群の有効性は同様であった（2.7.3.3.3.1.1.2 項，2.7.3.3.2.2 項）。

第 III 相試験のデータに基づくグラフを用いた四分位値の曝露－反応プロット及び第 II 相及び第 III 相試験の併合データに基づくロジスティック回帰モデルによる曝露－反応解析により，導入療法の用量 600 mg を投与 0，4 及び 8 週時 IV 投与したときのリサンキズマブの曝露量は，評価したすべての有効性評価項目でほぼ最大の効果に到達し，1200 mg IV 投与により付加されるベネフィットは臨床的に無視できる程度（両投与レジメン間の平均反応率の数値的な差に基づくと，1～5%のわずかな増加）であることが示された（2.7.2.3.4 項）。

したがって，導入療法の用量は，リサンキズマブ 600 mg IV を選択した。

1.8.3.2.2.2 維持療法の用法・用量の設定根拠

第 III 相試験の用法・用量の設定根拠

第 II 相試験（M15-993 試験）では，投与 26 週時に臨床的クローン病活動性指数（以下「CDAI」）寛解を達成した被験者を対象として，8 週毎のリサンキズマブ 180 mg 皮下（以下「SC」）投与の 1 用量のみを検討した。M15-993 試験の結果，30%の被験者が 26 週間の投与期間中に臨床的 CDAI 寛解を消失し，ほとんどの被験者が投与 52 週時の Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity（以下「CDEIS」）に基づく内視鏡的寛解（内視鏡的 CDEIS 寛解）及び完全寛解のより厳格な評価項目を達成しなかったことから，より高い用量での維持療法により，さらなるベネフィットが得られる可能性があることが示唆された（M15-993 試験 clinical study report［以下「CSR」］ Table 17，M16-000 試験 治験実施計画書 5.6.4 項）。したがって，第 III 相維持療法試験では，リサンキズマブ 180 mg SC 投与に加え，より高用量（リサンキズマブ 360 mg SC 投与）も評価した。

M16-000 試験 Sub-study 1

投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して統計学的に有意に高く，主要評価項目である co-primary endpoints が達成された（1.8.2.2 項）。

部分集団解析を含むクローン病の徴候及び症状の評価項目の結果は，リサンキズマブ 360 mg SC 群と 180 mg SC 群で同様であった。しかしながら，より厳格な内視鏡的評価項目（例えば，

内視鏡的寛解，内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態），内視鏡的寛解の維持，完全寛解等）の結果では，リサンキズマブ 360 mg SC 群で 180 mg SC 群と比較して，より高い有効性が示された（2.7.3.2.2.3 項，2.7.3.3.2.6 項）。特に，維持療法期間中の内視鏡的寛解は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で上昇したが（投与 0 週時：28.7%，投与 52 週時：39.1%），リサンキズマブ 180 mg SC 群ではほぼ変化なく（投与 0 週時：29.1%，投与 52 週時：29.9%），休薬群（プラセボ群）では減少した（投与 0 週時：28.4%，投与 52 週時：12.8%）（2.7.3.3.2.6 項，M16-000 試験 Sub-study 1 CSR Table 14.2　4.87 項）。その他の厳格な内視鏡的評価項目でも同様の傾向が認められた。また，これらの内視鏡的評価項目において，Bio-IR の部分集団解析でも，これらの内視鏡的評価項目の結果は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で数値的に最も高い有効性が示された（M16-000 試験 Sub-study 1 CSR Table 14.2　4.65～Table 14.2　4.68 項）。

第 III 相試験の維持療法期のデータを用いてグラフを用いた四分位値の曝露－反応プロット及びロジスティック回帰モデルによる曝露－反応解析により，評価した有効性評価項目の大多数，特に内視鏡的寛解及び内視鏡的治癒（潰瘍が治癒した状態）などのより厳格な内視鏡的評価項目について，リサンキズマブ 360 mg を 8 週ごとに SC 投与するレジメンに関連付けられるより高い曝露量範囲でより高い反応率が得られる傾向が示された（2.7.2.3.4 項）。

したがって，総合的に判断し，維持療法の用量としてリサンキズマブ 360 mg SC を選択した。

非盲検下でのレスキュー治療（ITT1A 解析対象集団）

すべての被験者で，投与 16 週時以降にレスキュー治療を受けることを可能とし，レスキュー治療の開始は，症状の活動性が増加し，客観的炎症マーカーによって確認された効果不十分の定義（高感度 C 反応性たん白又は便中カルプロテクチンが上昇又は内視鏡による疾患活動性）となった場合とした（M16-000 試験 治験実施計画書 Table 1）。

レスキュー治療を受けた被験者の割合は，休薬群（プラセボ群）（40.2%）でリサンキズマブ 180 mg SC 群（24.2%）又は 360 mg SC 群（21.3%）と比較して高かった（M16-000 試験 Sub-study 1 CSR Table 14.1　2.1）。リサンキズマブのレスキュー治療を受けた被験者では，すべての投与群で投与 52 週時に大部分の被験者が臨床的改善を達成した（休薬群［プラセボ群］：52.5%，リサンキズマブ 180 mg SC 群：75.0%，リサンキズマブ 360 mg SC 群：56.7%）（表 2.7.3.6-28）。また，リサンキズマブ 360 mg SC 群でレスキュー治療を受けた被験者の投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，20.0%及び 34.5%であった（2.7.3.3.2.6 項，表 2.7.3.6-29，表 2.7.3.6-30）。

したがって，維持療法中に効果が減弱した場合には，リサンキズマブ 1200 mg IV 単回投与の 8 週間後にリサンキズマブ 360 mg を 8 週ごとに SC 投与することのベネフィットが示された。

1.8.3.2.3　安全性

全体集団において，リサンキズマブ 600 mg の導入用量及び 360 mg の維持用量で新たな安全性リスクは特定されなかった（1.8.2.2.3 項）。中等症から重症の活動性クローン病患者の全体集団

の安全性プロファイルは，他の適応症で認められた安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性上の懸念は認められなかった。（2.5.6.2.3 項）

また，日本人部分集団の安全性プロファイルは全体集団とおおむね同様であった（2.7.4.2.1 項）。

1.8.3.3 まとめ

Bio-IR 又は non Bio-IR の中等症から重症の活動性クローン病患者を対象として，リサンキズマブの有効性及び安全性を評価した。

導入療法

投与 12 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 600 mg IV 群及び 1200 mg IV 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く，主要評価項目である co-primary endpoints が達成された。曝露－反応解析の結果を含め総合的に判断し，導入療法の用量は，リサンキズマブ 600 mg IV を選択した。

リサンキズマブで新たな安全性の懸念は認められなかった。

維持療法

投与 52 週時の臨床的寛解及び内視鏡的改善を達成した被験者の割合は，リサンキズマブ 360 mg SC 群で休薬群（プラセボ群）と比較して統計学的に有意に高く，主要評価項目である co-primary endpoints が達成された。曝露－反応解析の結果を含め総合的に判断し，維持療法の用量は，リサンキズマブ 360 mg SC を選択した。

また，リサンキズマブのレスキュー治療を受けた被験者では，すべての投与群で投与 52 週時に大部分の被験者が臨床的改善を達成した。維持療法中に効果が減弱した場合には，リサンキズマブ 1200 mg IV 単回投与の 8 週間後にリサンキズマブ 360 mg を 8 週ごとに SC 投与することのベネフィットが示された。

リサンキズマブで新たな安全性の懸念は認められなかった。

以上から，リサンキズマブの用法・用量（案）を 1.8.3.1 項に記載したとおりとした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照］ 1.2 重篤な感染症 ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。［5.参照］	1. 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の添付文書の記載内容を踏まえて、当該剤形でも同様な注意喚起が必要と考え設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照］ 2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2、9.1.2 参照］ 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の添付文書の記載内容を踏まえて、当該剤形でも同様な注意喚起が必要と考え設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3 参照］	5. 本剤の臨床試験の選択基準等に基づき設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 維持療法については、3 回目投与の 4 週後から、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の投与を開始すること（維持療法における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤の添付文書を参照すること）。 7.2 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与用製剤による維持療法中に効果が減弱した場合の 1200mg 単回投与については、その必要性を慎重に検討すること。また、以下の点に注意すること。 ・1200mg 単回投与を行った 8 週後からリサンキズマブ（遺伝子組換え）の皮下投与製剤の投与を再開すること。 ・1200mg の再投与を行う場合は、前回の 1200mg 投与から 16 週以上の間隔をあけること。 ・1200mg の投与を 3 回以上行った場合の有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していないため、漫然と繰り返さないこと。 7.3 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。	7.1 本剤の用法及び用量に基づき設定した。 7.2 維持療法中に効果が減弱した場合には，リサンキズマブ 1200 mg 静脈内単回投与の 8 週間後にリサンキズマブ 360 mg を 8 週ごとに皮下投与することのベネフィットが示された。また、維持療法にて効果が減弱した患者のリサンキズマブ 1200mg 静脈内投与の再投与は、臨床試験（レスキュー治療：第 III 相維持療法試験 M16-000 試験）において 3 回目以降のデータは得られていないことから設定した。さらに、臨床試験（レスキュー治療：第Ⅲ相維持療法試験 M16-000 試験）の試験デザインに基づき、設定した。 7.3 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の添付文書の記載と同様、本剤の臨床試験の情報を踏まえ、他の生物製剤と併用した場合のデータはなく、安全性及び有効性が確立していないことから設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。 また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2 参照］	8. シリンジ、ペンの添付文書と同様の注意喚起が必要なため、本剤でも設定した。

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。 8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.2 参照］	

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者 感染症が悪化するおそれがある。［1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照］ 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者 結核症の発現に十分に注意すること。 （1）結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。［1.1、2.2、8.2 参照］ （2）結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。［1.1、2.2、8.2 参照］ ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。	9. 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の添付文書の記載内容を踏まえて当該剤形でも同様な注意喚起が必要と考え設定した。

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 重篤な感染症（頻度不明） 重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照］ 11.1.2 重篤な過敏症（0.3%） アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。 11.2 その他の副作用	11. 本剤の CCDS を参考に設定した。副作用の発現頻度は導入療法試験 M16-006 試験における 600mg 静脈内投与時の副作用の発現状況および M15-991 試験又は M16-006 試験導入療法期 1 又は導入療法期 2 のいずれかのみで本剤 600 又は 1200mg の治療を受け，M16-000 試験 SS1 にランダム化された被験者で 360mg 皮下投与を受けた被験者に対するレスキュー静脈内投与時（皮下投与実施前）に生じた副作用の発現状況から算出した。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	—	上気道感染	—	白癬感染 毛包炎
神経系障害	—	頭痛	—	—
全身障害及び投与局所様態	—	疲労	—	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血、硬結等）

14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 本剤の調製は、無菌的操作で行うこと。 14.1.2 本剤を、5%ブドウ糖液（日局生理食塩液は用いないこと）を含んだ点滴バッグ又はガラス瓶に加え、総液量が 100mL、250mL 又は 500mL となるよう希釈すること（本剤 600mg を点滴静注する場合の最終薬物濃度：約 1.2～6mg/mL、本剤 1200mg を点滴静注する場合の最終薬物濃度：約 2.4～12mg/mL）。なお、5%ブドウ糖液以外の溶液との配合に関するデータはない。 14.1.3 希釈液は投与時まで 25℃以下で静置すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。 14.2.2 本剤 600mg の希釈液を 1 時間以上又は本剤 1200mg の希釈液を 2 時間以上かけて投与すること（1 時間当たり 600mg の投与速度を超えないこと）。希釈後は 8 時間以内に投与完了すること。 14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインで同時注入はしないこと。 14.2.4 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。	14.1 本剤の CCDS に基づき、本剤投与前の準備に係る注意を記載した。 14.2 本剤の CCDS に基づき、薬剤投与時の注意を記載した。

15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 海外及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（本剤 600mg を投与 0、4 及び 8 週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブシリンジ 360mg を投与 12 週時、以降は 8 週間ごとに皮下投与）を行った場合、64 週間の曝露期間でそれぞれ 2/58 例（3.4%）及び 0/58 例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。 日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ 75mg 又は 150mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、それぞれ 15/67 例（22.4%）及び 31/100 例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67 例（14.9%）及び 12/100 例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、リサンキズマブシリンジ 150mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、263/1079 例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079 例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。 15.1.2 クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000 試験 Sub-study1）の結果、リサンキズマブ皮下投与群では、悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.6 例/100 人年（360mg 皮下投与群 1 例）であった。［1.1 参照］ 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672 例、総曝露期間：1758.5 人年)、リサンキズマブ投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100 人年（発現割合：0.5%、9/1672 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100 人年、95%信頼区間：1.35，1.49）と同程度であった 1)。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100 人年（発現割合：0.7%、12/1672 例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は 1.80/100 人年（95%信頼区間：1.73，1.88）であった 1)。［1.1、8.5 参照］	15. 本剤投与時の抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体の発現状況について記載した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.2 参照］ 1.2 重篤な感染症 ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分勘案すること。［5.参照］	1. 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の添付文書の記載内容を踏まえて、当該剤形でも同様な注意喚起が必要と考え設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照］ 2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2、9.1.2 参照］ 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の添付文書の記載内容を踏まえて、当該剤形でも同様な注意喚起が必要と考え設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。［1.3 参照］	5. 本剤の臨床試験の選択基準等に基づき設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による導入療法にて効果不十分な患者では、本剤の皮下投与開始後、3 回目の投与までに治療反応がない場合、投与を継続しても効果が得られない可能性があることから、本剤の投与継続の必要性を検討すること。 7.2 維持療法において効果減弱時にリサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を単回投与した場合は、8 週後から本剤の皮下投与を再開すること（効果減弱時における用法及び用量は、リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤の添付文書を参照すること）。 7.3 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。	7.1 導入療法試験 M16-006 試験の導入療法期 2（24 週時）及び維持療法試験 M16-000 試験 Sub-study（SS）1 の結果に基づき、設定した。M16-006 試験の投与 12 週時に臨床的改善を達成しなかった被験者は，導入療法期 2 でリサンキズマブ 360mg を 8 週間隔で皮下投与を受けることで 24 週時に臨床的改善が認められた。その後、360mg を 8 週間隔で投与継続することで 52 週時点での臨床的寛解及び内視鏡的改善が認められた。導入療法期 2 の 24 週時で評価を行っていることに基づき、本剤の投与間隔を踏まえた来院頻度を考慮し、3 回目（28 週時）の投与までに評価を行うべきと考え設定した。 7.2 本剤の用法・用量に基づき設定した。 7.3 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の添付文書の記載と同様、本剤の臨床試験の情報を踏まえ、他の生物製剤と併用したデータはなく、安全性及び有効性が確立していないことから設定した。

8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1 参照］ 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。 また、本剤投与中も、胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2 参照］ 8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。 8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.2 参照］	8. シリンジ、ペンの添付文書と同様の注意喚起が必要なため、本剤でも設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者 感染症が悪化するおそれがある。［1.1、1.2、8.1、11.1.1 参照］ 9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者 結核症の発現に十分に注意すること。 （1） 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。［1.1、2.2、8.2 参照］ （2） 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。［1.1、2.2、8.2 参照］ ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 ・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 ・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁中への移行は不明である。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.8 高齢者 感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。	9. 皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）シリンジ製剤、ペン製剤の添付文書の記載内容を踏まえて当該剤形でも同様な注意喚起が必要と考え設定した。

<table>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症（1.8%）
重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。［1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1 参照］
11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）
アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td>上気道感染</td><td>白癬感染</td><td>—</td><td>毛包炎</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>—</td><td>—</td><td>頭痛</td><td>—</td></tr>
<tr><td>全身障害及び投与局所様態</td><td>—</td><td>注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血、硬結等）</td><td>疲労</td><td>—</td></tr>
</table>
</td>
<td>11. 本剤の CCDS を参考に設定した。副作用の発現頻度は M15-991 試験又は M16-006 試験導入療法期 1 又は導入療法期 2 のいずれかのみで本剤 600 又は 1200mg の治療を受け，M16-000 試験 SS1 にランダム化された被験者で 360mg 皮下投与を受けた被験者に関して，レスキュー静脈内投与前に生じた副作用の発現状況およびレスキュー静脈内投与後にさらに皮下投与実施後（再レスキュー静脈内投与前）に生じた副作用の発現状況から算出した。</td>
</tr>
<tr>
<td>14.適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 外箱のまま、投与 45～90 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置すること。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。
14.2.2 注射部位は腹部又は大腿部とし、投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（皮膚の圧痛、内出血、傷、紅斑、硬結等の部位）には注射しないこと。
14.2.3 本剤は、1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。</td>
<td>14.1 本剤の CCDS に基づき、薬剤投与前の準備につき注意すべき点を記載した。

14.2 本剤の CCDS に基づき、薬剤投与時に注意すべき点を記載した。</td>
</tr>
<tr>
<td>15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 海外及び国際共同臨床試験においてクローン病患者に導入療法（リサンキズマブ 600mg を投与 0、4 及び 8 週時に静脈内投与）後に維持療法（リサンキズマブシリンジ 360mg を投与 12 週時、以降は 8 週間ごとに皮下投与）を行った場合、64 週間の曝露期間でそれぞれ 2/58 例（3.4%）及び 0/58 例（0%）の患者に投与に起因する抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体が認められた。</td>
<td>15. 本剤投与時の抗リサンキズマブ抗体及び中和抗体の発現状況について記載した。</td>
</tr>
</table>

日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者にリサンキズマブシリンジ 75mg 又は 150mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、それぞれ 15/67 例（22.4%）及び 31/100 例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67 例（14.9%）及び 12/100 例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、リサンキズマブシリンジ 150mg を 0 週目、4 週目及びそれ以降 12 週毎に 52 週まで皮下投与したところ、263/1079 例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079 例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。 15.1.2 クローン病患者を対象とした国際共同臨床試験（M16-000 試験 Sub-study1）の結果、リサンキズマブ皮下投与群では、悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現被験者数は 0.6 例/100 人年（360 ㎎皮下投与群 1 例）であった。［1.1 参照］ 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672 例、総曝露期間：1758.5 人年）、リサンキズマブ投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100 人年（発現割合：0.5%、9/1672 例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100 人年、95%信頼区間：1.35，1.49）と同程度であった 1）。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100 人年（発現割合：0.7%、12/1672 例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は 1.80/100 人年（95%信頼区間：1.73，1.88）であった 1）。［1.1、8.5 参照］	

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

薬生薬審発 1226 第 1 号により通知された（平成 29 年 12 月 26 日付，登録番号：29-3-B3）。

一般的名称
JAN（日本名）：リサンキズマブ（遺伝子組換え）
JAN（英名）：Risankizumab (Genetical Recombination)

本質記載
日本名：
リサンキズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-23α（p19）サブユニット抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG1 の定常部からなり，H 鎖 237 及び 238 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Ala に置換され，C 末端の Lys は除去されている．リサンキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．リサンキズマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．
英名：
Risankizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-23 α subunit (p19) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions, whose amino acid residues at position 237 and 238 in the H-chains are substituted by Ala each and C-terminus Lys is deleted in the H-chains. Risankizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Risankizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

INN 収載名称：risankizumab（2016 年 30 巻 1 号 List 75，146 頁）

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

（現行）

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	リサンキズマブ（遺伝子組換え）
構造式	別紙のとおり
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症
用法・用量	通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 150mg を，初回，4 週後に皮下投与し，以降，12 週間隔で皮下投与する。なお，患者の状態に応じて 1 回 75mg を投与することができる。
劇薬等の指定	劇薬指定：原体，製剤
市販名及び有効成分・分量	市販名：スキリージ皮下注 75mg シリンジ 0.83mL，スキリージ皮下注 150mg シリンジ 1mL 有効成分・含量：1 シリンジ中リサンキズマブ（遺伝子組換え）75mg，150mg
毒性	リサンキズマブ（投与量の単位は mg/kg） 急性 概略の致死量　静脈内 サル　50*を超える量（サル 4 週試験の結果） 皮下 サル　50*を超える量（サル 26 週試験の結果） *:いずれの投与量もヒト曝露量を上回る量として設定された，試験内の最高投与量であり，これらの投与量における死亡例なし。なお，本投与量における曝露は日本人の 38 倍～61 倍であった。 慢性 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量（下腺：無毒性量） / 主な所見 サル / 4 週間 / 静脈内 / 0, 5, 20, 50 / NA サル / 4 週間 / 皮下 / 20 / NA サル / 26 週間 / 皮下 / 0, 5, 20, 50 / NA NA：リサンキズマブに起因した毒性変化なし。

副作用	尋常性乾癬及び関節症性乾癬（国内臨床試験：M16-004[1311.38]試験） 副作用発現率 39/167 = 23.4%　臨床検査異常発現率 3/167 = 1.8% 副作用の種類 / 例数 / 臨床検査異常の種類 / 例数 上咽頭炎 7 (4.2%) / 体重増加 2 (1.2%) 咽頭炎 3 (1.8%) / 肝酵素上昇 1 (0.6%) そう痒症 2 (1.2%) 湿疹 2 (1.2%) 皮膚乳頭腫 2 (1.2%) 足部白癬 2 (1.2%) 他 尋常性乾癬及び関節症性乾癬（国際共同臨床試験：M16-008[1311.3]試験） 副作用発現率 71/401 = 17.7%　臨床検査異常発現率 8/401 = 2.0% 副作用の種類 / 例数 / 臨床検査異常の種類 / 例数 ウイルス性上気道感染 12 (3.0%) / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 (0.5%) 注射部位紅斑 6 (1.5%) / 他 頭痛 6 (1.5%) 疲労 4 (1.0%) 毛包炎 4 (1.0%) 他 尋常性乾癬及び関節症性乾癬（国際共同臨床試験：M15-992[1311.4]試験） 副作用発現率 77/500 = 15.4%　臨床検査異常発現率 7/500 = 1.4% 副作用の種類 / 例数 / 臨床検査異常の種類 / 例数 上気道感染 10 (2.0%) / 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 3 (0.6%) ウイルス性上気道感染 7 (1.4%) / γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 (0.4%) 注射部位紅斑 6 (1.2%) / 他 そう痒症 6 (1.2%) 頭痛 5 (1.0%) 他 関節症性乾癬（国際共同臨床試験：M16-002[1311.5]試験） 副作用発現率 27/143 = 18.9%　臨床検査異常発現率 2/143 = 1.4% 副作用の種類 / 例数 / 臨床検査異常の種類 / 例数

	ウイルス性上気道感染	7 (4.9%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4%)
	注射部位紅斑	3 (2.1%)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)
	副鼻腔炎	2 (1.4%)	血中ビリルビン増加	1 (0.7%)
	上気道感染	2 (1.4%)		
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4%)		
	咳嗽	2 (1.4%)		
	他			
	膿疱性乾癬（国内臨床試験：M15-988[1311.39]試験）			
	副作用発現率 3/8 = 37.5%		臨床検査異常発現率 1/8 = 12.5%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	ウイルス性上気道感染	1 (12.5%)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)
	上腹部痛	1 (12.5%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)
	乾癬性紅皮症（国内臨床試験：M15-988[1311.39]試験）			
	副作用発現率 2/9 = 22.2%		臨床検査異常発現率 1/9 = 11.1%	
	副作用の種類	例数	臨床検査異常の種類	例数
	ウイルス性気管支炎	1 (11.1%)	血中ビリルビン増加	1 (11.1%)
会社名	アッヴィ合同会社			

別紙

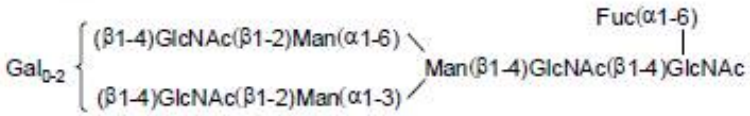
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASRDVA IAVAWYQQKP GKVPKLLIYW
ASTRHTGVPS RFSGSGSRTD FTLTISSLQP EDVADYFCHQ YSSYPFTFGS
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT DQTIHWMRQA PGQGLEWIGY
IYPRDDSPKY NENFKGKVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAIPD
RSGYAWFIYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N300：糖鎖結合
L 鎖 C214－H 鎖 C223，H 鎖 C229－H 鎖 C229，H 鎖 C232－H 鎖 C232：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6476}H_{9992}N_{1720}O_{2016}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖 $C_{2200}H_{3390}N_{580}O_{677}S_{16}$
L 鎖 $C_{1038}H_{1610}N_{280}O_{331}S_{6}$

（追加）

化学名・別名	-
構造式	-
効能・効果	スキリージ点滴静注 600mg 中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） スキリージ皮下注 360mg オートドーザー 中等症から重症の活動期クローン病の寛解維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
用法・用量	スキリージ点滴静注 600mg 通常，成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として，導入療法　の初回，4 週，8 週に 600mg を点滴静注する。なお，皮下投与用製剤による維持療法で効果が減弱した場合，1200 ㎎を単回点滴静注にて再投与することができる スキリージ皮下注 360mg オートドーザー リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を初回投与 12 週間後に，通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として 360mg を皮下投与し，以降は 8 週間隔で 360mg を皮下投与する。なお，リサンキズマブ（遺伝子組換え）皮下投与用製剤による維持療法にて効果が減弱した患者では，リサンキズマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤による再投与（1200mg 単回投与）の 8 週後，本剤 360mg を皮下投与し，以降は 8 週間隔で 360mg を皮下投与することができる。
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	市販名：スキリージ点滴静注 600mg、スキリージ皮下注 360mg オートドーザー 有効成分・含量：1 バイアル中リサンキズマブ（遺伝子組換え）600mg，1 カートリッジ中リサンキズマブ（遺伝子組換え）360mg
毒性	-

<table>
<tr><td>副作用</td><td>
クローン病（国際共同治験：M16-006 試験）
副作用発現率 84/373= 22.5%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>12(3.2%)</td><td>貧血</td><td>4(1.1%)</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>11(2.9%)</td><td>肝機能異常</td><td>3(0.8%)</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>8(2.1%)</td><td>リンパ球数減少</td><td>2(0.5%)</td></tr>
<tr><td>脱毛</td><td>6(1.6%)</td><td>白血球減少症</td><td>1(0.3%)</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>5(1.3%)</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>1(0.3%)</td></tr>
<tr><td>他</td><td></td><td>血中リン減少</td><td>1(0.3%)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>他</td><td></td></tr>
</table>

クローン病（国際共同治験：M16-000 試験）
副作用発現率 43/163 =26.4%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>上気道感染</td><td>9(5.5%)</td><td>高ビリルビン血症</td><td>2(1.2%)</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>7(4.3%)</td><td>貧血</td><td>1(0.6%)</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>4(2.5%)</td><td>血中トリグリセリド増加</td><td>1(0.6%)</td></tr>
<tr><td>体重増加</td><td>3(1.8%)</td><td>白血球数減少</td><td>1(0.6%)</td></tr>
<tr><td>白癬乾癬</td><td>2(1.2%)</td><td>他</td><td></td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>2(1.2%)</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>他</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>-</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s) - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.2.3-1	3.2.S.2.3 Control of Materials - Specification for Reagents, Solvents and Auxiliary Materials - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.2.3-2	3.2.S.2.3 Control of Materials - Development Genetics	―	―	海外	評価
3.2.S.2.3-3	3.2.S.2.3 Control of Materials - Cell Banks - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.2.5-1	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - [redacted]	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.2.5-2	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation - [redacted] - Equivalency Report for shipping	―	―	海外	評価
3.2.S.2.6-1	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.2.6-2	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development - Comparability- [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2 Analytical Procedures - Overview - [redacted]	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2 Host Cell Protein ELISA Procedure v2	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-3	3.2.S.4.2 Host Cell Protein ELISA v2 Reagent Prep Procedure	―	―	海外	評価
3.2.S.4.2-4	3.2.S.4.2 Bacterial Endotoxins Procedure - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Overview - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3 Validation of HCP ELISA Procedure	―	―	海外	評価
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures Bacterial Endotoxins - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4 Batch Analyses - [redacted]	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification of Specification - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards or Materials - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data, [redacted] - [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.S.7.3-2	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at -80c [redacted]	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-3	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at Accelerated and Stressed Conditions [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-4	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at -80c [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-5	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at Accelerated and Stressed Conditions [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-6	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at -80c [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-7	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at Accelerated and Stressed Conditions [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-8	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at -80c [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.S.7.3-9	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at Accelerated and Stressed Conditions [redacted]	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-10	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at -80c [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-11	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at Accelerated and Stressed Conditions [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-12	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at -80c [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-13	3.2.S.7.3 Stability of Batch [redacted] at Accelerated and Stressed Conditions [redacted]	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.1-1	3.2.P.1 Description And Composition	―	―	海外	評価
3.2.P.1-2	3.2.P.1 Description and Composition for the 360 mg/2.4 mL PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.2-1	3.2.P.2 Overview of Pharmaceutical Development	―	―	海外	評価
3.2.P.2-2	3.2.P.2 Overview of Pharmaceutical Development for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.2.1-1	3.2.P.2.1 Components	―	―	海外	評価
3.2.P.2.1-2	3.2.P.2.1 Components for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.2.2-1	3.2.P.2.2 Drug Product	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.2.2-2	3.2.P.2.2 Drug Product for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.2.3-1	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	―	―	海外	評価
3.2.P.2.3-2	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.2.3-3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development-Comparability	―	―	海外	評価
3.2.P.2.3-4	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development for the PFC – Comparability	―	―	海外	評価
3.2.P.2.4-1	3.2.P.2.4 Container Closure System	―	―	海外	評価
3.2.P.2.4-2	3.2.P.2.4 Container Closure System for the PFC	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.2.4-3	3.2.P.2.4 Bridging Clinical to Commercial Drug Product for the OBDS	―	―	海外	評価
3.2.P.2.5-1	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	―	―	海外	評価
3.2.P.2.5-2	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.2.6-1	3.2.P.2.6 Compatibility	―	―	海外	評価
3.2.P.2.6-2	3.2.P.2.6 Compatibility for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.2.6-3	3.2.P.2.6 Compatibility for the OBDS	―	―	海外	評価
3.2.P.3.1-1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.3.1-2	3.2.P.3.1 Manufacturer(s) for the PFC and OBDS	―	―	海外	評価
3.2.P.3.2-1	3.2.P.3.2 Batch Formula	―	―	海外	評価
3.2.P.3.2-2	3.2.P.3.2 Batch Formula for the 360 mg/2.4 mL PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.3.3-1	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls	―	―	海外	評価
3.2.P.3.3-2	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls for the 360 mg/2.4 mL PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.3.3-3	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls for the OBDS	―	―	海外	評価
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.3.4-2	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates for the 360 mg/2.4 mL PFC	—	—	海外	評価
3.2.P.3.4-3	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates for the OBDS	—	—	海外	評価
3.2.P.3.5-1	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation - [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.P.3.5-2	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation for the 360 mg/2.4 mL PFC	—	—	海外	評価
3.2.P.3.5-3	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation for the 360 mg/2.4 mL OBDS	—	—	海外	評価
3.2.P.3.5-4	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation for the OBDS - Appendix: Re processing	—	—	海外	評価
3.2.P.3.5-5	Cold Chain Temperature-Controlled Road Transport within [redacted] Performance Qualification Assessment	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.4-1	3.2.P.4 Control of Excipients	―	―	海外	評価
3.2.P.4-2	3.2.P.4 Control of Excipients for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1 Specification - [redacted] for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.4.2-1	3.2.P.4.2 Compendial Procedure for Excipients	―	―	海外	評価
3.2.P.4.2-2	3.2.P.4.2 GC Procedure for [redacted] in [redacted] for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.4.2-3	3.2.P.4.2 GC Procedure for [redacted] in [redacted] for the PFC	―	―	海外	評価
3.2.P.4.3-1	3.2.P.4.3 Validation of Compendial Procedure	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.4.3-2	3.2.P.4.3 Validation of GC Procedure for [redacted] in [redacted] for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.4.3-3	3.2.P.4.3 Validation of GC Procedure for [redacted] in [redacted] for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.4.4-1	3.2.P.4.4 Justification of Specifications	－	－	海外	評価
3.2.P.4.4-2	3.2.P.4.4 Justification of Specifications for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.4.5-1	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin	－	－	海外	評価
3.2.P.4.5-2	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.4.6-1	3.2.P.4.6 Novel Excipients	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.4.6-2	3.2.P.4.6 Novel Excipients for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.1-1	3.2.P.5.1 Specifications	－	－	海外	評価
3.2.P.5.1-2	3.2.P.5.1 Specifications for the 360 mg/2.4 mL PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Overview	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures Overview for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2 Bacterial Endotoxins Procedure at [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-4	3.2.P.5.2　Bacterial Endotoxins Procedure at [redacted] for the PFC	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures Overview	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures Overview for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3 Validation of Bacterial Endotoxins Procedure at [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3 Validation of Bacterial Endotoxins Procedure at [redacted] for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.4-1	3.2.P.5.4 Batch Analyses	－	－	海外	評価
3.2.P.5.4-2	3.2.P.5.4 Batch Analyses for the 360 mg/2.4 mL PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.4-3	3.2.P.5.4 Batch Analyses for the for the 360 mg/2.4 mL OBDS	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.5-1	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities	－	－	海外	評価
3.2.P.5.5-2	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 Justification of Specifications	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-2	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-3	3.2.P.5.6 Justification of Specification for Extractable Volume for the 360 mg/2.4 mL PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.6-1	3.2.P.6 Reference Standards or Materials	－	－	海外	評価
3.2.P.6-2	3.2.P.6 Reference Standards or Materials for the PFC	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.7-1	3.2.P.7 Container Closure System	－	－	海外	評価
3.2.P.7-2	3.2.P.7 Container Closure System for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3	3.2.P.7 STED for the OBDS	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-1	3.2.P.7 Device OBDS	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-2	3.2.P.7 Device OBDS Attachment 1: Design Verification and Shelf-life Summary	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-3	3.2.P.7 [redacted] Certification for the OBDS	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-4	3.2.P.7 Testing after Manufacturing and Use by the OBDS	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.7-3-5	3.2.P.7 Suitability of Container Closure System for the OBDS	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-6	3.2.P.7 Container Closure System for the 360 mg/2.4 mL OBDS	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-7	3.2.P.7 Container Closure System for the OBDS - Appendix Human Factors Program	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-8	3.2.P.7 Container Closure System for the OBDS - Appendix Human Factors Program: IFU	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-9	3.2.P.7 Diagram OBDS Device	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-10	3.2.P.7 Diagram 360 mg / 2.4 mL [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-11	3.2.P.7 Specifications for the 360 mg/2.4 mL OBDS	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.7-3-12	3.2.P.7 Stability Summary and Conclusions for the OBDS	―	―	海外	評価
3.2.P.7-3-13	3.2.P.7 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment for the OBDS	―	―	海外	評価
3.2.P.7-3-14	3.2.P.7 Stability Data for the OBDS	―	―	海外	評価
3.2.P.7-3-15	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 5°C (6 months)	―	―	海外	評価
3.2.P.7-3-16	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	―	―	海外	評価
3.2.P.7-3-17	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 40°C/75%RH (1 month)	―	―	海外	評価
3.2.P.7-3-18	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 5°C (6 months)	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.7-3-19	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.7-3-20	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 40°C/75%RH (1 month)	—	—	海外	評価
3.2.P.7-3-21	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 5°C (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.7-3-22	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.7-3-23	3.2.P.7 Stability Data Primary Stability Study for OBDS CP Lot [redacted] at 40°C/75%RH (1 month)	—	—	海外	評価
3.2.P.7-3-24	3.2.P.7 Stability Data – Real-time Aging Study for OBDS Lot [redacted] at 5°C (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.7-3-25	3.2.P.7 Stability Data – Accelerated Aging Study for OBDS Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.7-3-26	Certificate of Accreditation for [redacted] by [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.7-3-27	Certificate of Analysis for [redacted] 2.4 mL OBDS Device Lot [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.1-1	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions	－	－	海外	評価
3.2.P.8.1-2	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusions for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.8.2-1	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	－	－	海外	評価
3.2.P.8.2-2	3.2.P.8.2 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment for the PFC	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 5°C (12 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 5°C (12 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 5°C (12 months)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-11	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-17	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-18	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-19	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-20	3.2.P.8.3 Stability Data Stability Study Lot [redacted] at 5°C (18 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-21	3.2.P.8.3 Stability Data Stability Study Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-22	3.2.P.8.3 Stability Data Stability Study Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-23	3.2.P.8.3 Stability Data Stability Study Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-24	3.2.P.8.3 Stability Data Stability Study Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-25	3.2.P.8.3 Stability Data Stability Study Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-26	3.2.P.8.3 Stability Data Cycling Study Lot [redacted] at 5°C (18 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-27	3.2.P.8.3 Stability Data Cycling Study Lot [redacted] at 5°C (18 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-28	3.2.P.8.3 Stability Data Cycling Study Lot [redacted] at 5°C (18 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-29	3.2.P.8.3 Stability Data Photostability Study Lot [redacted]	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-30	3.2.P.8.3 Stability Data for the PFC	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-31	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (12 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-32	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-33	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot [redacted]at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-34	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (12 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-35	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-36	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot[redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-37	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (12 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-38	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-39	3.2.P.8.3 Stability Data PPQ Stability Study for PFC Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-40	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-41	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-42	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-43	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-44	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-45	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-46	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-47	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-48	3.2.P.8.3 Stability Data Primary Stability Study for PFC Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-49	3.2.P.8.3 Stability Data Developmental Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (24 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-50	3.2.P.8.3 Stability Data Developmental Study for PFC Lot [redacted] at 25°C/60%RH (6 months)	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-51	3.2.P.8.3 Stability Data Developmental Study for PFC Lot [redacted] at 40°C/75%RH (6 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-52	3.2.P.8.3 Stability Data Cycling Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (18 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-53	3.2.P.8.3 Stability Data Cycling Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (18 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-54	3.2.P.8.3 Stability Data Cycling Study for PFC Lot [redacted] at 5°C (18 months)	—	—	海外	評価
3.2.P.8.3-55	3.2.P.8.3 Stability Data Photostability Study for OBDS CP Lot [redacted] and PFC Lot [redacted]	—	—	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.A.1-1	3.2.A.1 Facilities and Equipment General [redacted] - [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.A.1-2	3.2.A.1 Facilities and Equipment [redacted], [redacted], [redacted] for the 600 mg/10.0 mL Vial	—	—	海外	評価
3.2.A.1-3	3.2.A.1 Facilities and Equipment for the 150 mg/mL PFC - [redacted], [redacted], [redacted]	—	—	海外	評価
3.2.A.2-1	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation for Risankizumab 600 mg/10.0 mL Vial	—	—	海外	評価
3.2.A.2-2	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation for the PFC	—	—	海外	評価
3.2.A.2-3	[redacted]Evaluation of Viral Clearance in Protein A Chromatography Unit Operation of Risankizumab [redacted]	—	—	海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.1-1	Study M16324 - A Randomized Open-Label Single Dose Study to Evaluate the Effect of Rate and Volume of Administration on the Bioavailability of Risankizumab Following Subcutaneous (SC) Dosing in Healthy Volunteers RD181066	2017年9月～2018年6月	米国	海外	参考
5.3.1.2-1	Study M19128 - A Phase 1, Pharmacokinetic Comparability Study of Intravenous and Subcutaneous Administration of Risankizumab in Healthy Subjects RD210311	2020年9月～2021年7月	米国	海外	評価
5.3.1.4-1	Study RD210124 Determination of ABBV-066 in Human Serum via Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay: Partial Validation to ANA17-020 to extend stability assessment of ABBV-066 in Human Serum at Room Temperature (RT) (ANA21-006)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-2	Study RD201454 Validation of a Method for the Quantification of ABBV-066 in Human Serum via Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	中国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-3	Study RD200487 Determination of Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum via Electrochemiluminescence (ECL) Assay Cross Validation AbbVie ANA17-043 to [redacted] 19BASM125V1 (ANA20-014)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-4	Study RD191058 Determination of Risankizumab in Human Serum via Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay Cross Validation of Analytical Methods ANA17-020 (AbbVie) and 19BASM056V2 ([redacted]) (ANA19-034)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-5	Study RD210125 Determination of Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum via Electrochemiluminescence (ECL) Immunoassay Partial Validation to ANA17-043 (ANA21-007)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-6	Study RD201455 Amended Report: Validation of Determination of Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum by Meso Scale Discovery Electrochemiluminescence	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	中国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-7	Study RD171056 Amended Report: Determination of Neutralizing Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum (Healthy Subjects, Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease) via Competitive Ligand Binding Assay (ANA17069)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-8	Study RD200689 Determination of Neutralizing Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum via Competitive Ligand Binding Assay Cross Validation AbbVie ANA17-069 to [redacted] 402819-191903-BMV (ANA20-022)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-9	Study RD210328 Validation of Neutralizing Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum (Healthy Subjects, Patients with Crohn's Disease) by Competitive Ligand Binding Assay	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	中国	海外	参考
5.3.1.4-10	Study: RD190897 Determination of Neutralizing Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum (Atopic Dermatitis and Hidradenitis Suppurativa Patients) via competitive ligand binding assay; Partial Validation to ANA17-069. (ANA19-033)	[redacted]/[redacted]/20[redacted]	ドイツ	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-11	Study RD200765 Determination of Neutralizing Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum via competitive ligand binding assay; Partial Validation of Bench Top Stability to ANA17-069 (ANA20-026)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]0年[redacted]月	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-12	Study RD200779 Determination of Neutralizing Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum (Patients with Palmoplantar Pustulosis) via competitive ligand binding assay. Partial Validation to ANA17-069 (ANA20-032)	[redacted]/[redacted]/20[redacted]	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-13	Study RD210442 Determination of Neutralizing Anti-ABBV-066 Antibodies in Human Serum via competitive ligand binding assay; Partial validation to ANA17-069 (ANA21-019)	[redacted]/[redacted]/20[redacted]	ドイツ	海外	参考
5.3.1.4-14	Study RD211069 [redacted] Method Summary: C-Reactive Protein (CRP) on the Cobas	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	—	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-15	Study RD211070 [redacted]: Method Summary - Fecal Calprotectin by ELISA	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	—	海外	参考
5.3.1.4-16	Study RD201475 Validation Report for Quantifying Human IL-17A, IL-17F, and IL-22 in Human Serum Using Erenna® or SMCxPro® Immunoassay Kits from EMD Millipore (PCDSVP17-017)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	参考
5.3.3.3-1	Study M16533 - Study M16533 - A Study in Healthy Japanese and Caucasian Subjects to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability After a Single Dose of Risankizumab RD181029	2017年10月～2018年6月	米国	海外	評価
5.3.3.5-1	Study R&D/20/1547 Population Pharmacokinetic Analyses for Risankizumab in Subjects with Active Crohn's Disease	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.4.2-1	Population Exposure Response R&D/20/1614 Exposure-Response Analyses for Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Active Crohn's Disease	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	参考
5.3.5.1-1	Study M15993 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Multiple Dose, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of BI 655066 (Risankizumab), an IL-23 p19 Antagonist Monoclonal Antibody, in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Are Naïve to or Were Previously Treated With Anti-TNF Therapy RD170073	2014年2月～2016年11月	ベルギー, カナダ, ドイツ, 韓国, オランダ, ポーランド, スペイン, イギリス, 米国	海外	評価
5.3.5.1-2	Study M16006 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease RD201216	2017年5月～2021年4月	オーストラリア, オーストリア, ベラルーシ, ベルギー, ボスニア・ヘルツェゴヴィナ, ブラジル, ブルガリア, カナダ, チリ, 中国, クロアチア, チェコ共和国, エストニア, ドイツ, ギリシャ, イスラエル, イタリア, 日本, ラトビア, マレーシア, メキシコ, オランダ, ニュージーランド, ノルウェー, ポーランド, ポルトガル, ルーマニア, ロシア, セルビア, シンガポール, スロバキア, 南アフリカ, 韓国, スペイン, スウェーデン, スイス, ウクライナ, イギリス, 米国	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-3	Study M16000 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 52-Week Maintenance and an Open-Label Extension Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Crohn's Disease RD210085 (Sub-study 1)	2018年4月～20[redacted]年[redacted]月	アルゼンチン, オーストラリア, オーストリア, ベラルーシ, ベルギー, ボスニア・ヘルツェゴヴィナ, ブルガリア, カナダ, チリ, 中国, コロンビア, クロアチア, チェコ共和国, デンマーク, エジプト, エストニア, フランス, ドイツ, ギリシャ, アイルランド, イスラエル, イタリア, 日本, マレーシア, メキシコ, オランダ, ニュージーランド, ノルウェー, ポーランド, ポルトガル, ルーマニア, ロシア, セルビア, シンガポール, スロバキア, 南アフリカ, 韓国, スペイン, スウェーデン, スイス, 台湾, ウクライナ, イギリス, 米国	国内/海外	評価
5.3.5.1-4	Study M15991 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment RD200587	2017年12月～2021年5月	アルゼンチン, オーストラリア, オーストリア, ベラルーシ, ベルギー, ボスニア・ヘルツェゴヴィナ, ブルガリア, カナダ, チリ, 中国, コロンビア, クロアチア, チェコ, デンマーク, エジプト, エストニア, フランス, ドイツ, ギリシャ, アイルランド, イスラエル, イタリア, ラトビア, リトアニア, オランダ, ニュージーランド, ポーランド, ポルトガル, ルーマニア, ロシア連邦, セルビア, シンガポール, スロバキア, 南アフリカ, 韓国, スペイン, スイス, 台湾, イギリス, 米国	海外	参考
5.3.5.2-1	Study M15989 - An Open Label, Single Group, Long Term Safety Extension Trial of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab), in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease RD190019	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ベルギー, カナダ, ドイツ, オランダ, ポーランド, スペイン, 韓国, イギリス, 米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy (ISE) RD201144	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety (ISS) RD201177	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-3	Japan Integrated Summary of Efficacy (J-ISE) RD201144	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.3-4	Japan Integrated Summary of Safety (J-ISS) RD201177	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.3-5	Study RD210761 Pharmacodynamic Effect of Risankizumab on Serum IL-22 in a Subset of Crohn's Disease Subjects Enrolled in the M15-991 and M16-006 and M16-000 Phase 3 Induction and Maintenance Studies	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	参考
5.3.5.3-6	Study RD210911 Effect of Risankizumab on CRP and FCP in a Subset of Crohn's Disease Subjects Enrolled in the M15-991, M16-006 and M16-000 Phase 3 Induction and Maintenance Studies	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	参考
5.3.5.4-1	RD201400 - Summary of Risankizumab Immunogenicity and Its Impact on the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy in Subjects with Crohn's Disease: Analyses of Phase 2 and Phase 3 Studies	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書署名日）	米国	海外	参考
5.3.5.4-2	M16-006 Japan population subgroup analysis RD201216	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.4-3	M16-000 SS1 Japan population subgroup analysis RD210085	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-4	Study M16-000 SS2/SS3 Narratives - (E3 14.3.3)	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.5.4-5	HEOR Report Clinical Outcome Assessment Dossier:FACIT-Fatigue	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	—	—	—
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report for Risankizumab - Reporting Interval [redacted] 20[redacted] through [redacted] 20[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月 （調査期間）	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Protective efficacy of adenovirus/protein vaccines against SIV challenges in rhesus monkeys.	Barouch DH, Alter G, Broge T, et al.	海外	Science. 2015;349(6245):320-4.
-	Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study.	Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al.	海外	Gastroenterology. 1976;70(3):439-44.
-	Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management.	Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN.	海外	Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(4):247-59.
-	The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies.	Bowes J, Barton A.	海外	Discov Med. 2010;10(52):177-83.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.	Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP, et al.	海外	Gut. 2004;53 Suppl 5:V1-16.
-	Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features.	Celis R, Planell N, Fernandez-Sueiro JL, et al.	海外	Arthritis Res Ther. 2012;14(2):R93.
-	Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current Status and Future Directions for Drug Development and the Post-marketing Setting.	CIOMS Working Group on DILI 2020.	海外	Geneva, Switzerland: WHO Press; 2020.
-	The quality of life in patients with Crohn's disease.	Cohen RD.	海外	Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(9):1603-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial.	Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.	海外	Gastroenterology. 2007;132(1):52-65.
-	Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease.	Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al.	海外	Gut. 2009;58(7):940-8.
-	The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease.	Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al.	海外	Gut. 2017;66(5):839-51.
-	Hypersensitivity reactions to biological drugs.	Corominas M, Gastaminza G, Lobera T.	海外	J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(4):212-25; quiz 1p following 225.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Herpes zoster incidence in inflammatory bowel disease patients: a population-based study.	Côté-Daigneault J, Bessissow T, Nicolae MV, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2019;25(5):914-8.
-	Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD.	Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al.	海外	Gastrointest Endosc. 2004;60(4):505-12.
-	A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene.	Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al.	海外	Science. 2006;314(5804):1461-3.
-	Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests.	Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, et al.	海外	Clin Chem. 2000;46(12):2027-49.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Should We Divide Crohn's Disease Into Ileum-Dominant and Isolated Colonic Diseases?	Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol.2019;17(13):2634-43.
-	Self-reported Symptom Burden in Individuals with Inflammatory Bowel Disease.	Farrell D, McCarthy G, Savage E.	海外	J Crohns Colitis. 2016;10(3):315-22.
-	Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease.	Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al.	海外	N Engl J Med. 2016;375(20):1946-60.
-	Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC.	Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, et al.	海外	Gastroenterology. 2013;145(5):978-86.e5.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review.	Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, et al.	海外	Gastroenterology Res. 2018;11(2):83-94.
-	Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort.	Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al.	海外	Gastroenterology. 2007;133(2):412-22.
-	Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis.	Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al.	海外	JAMA. 2006;296(14):1735-41.
-	The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study.	Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al.	海外	Arch Dermatol. 2007;143(12):1493-9.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	The risk of stroke in patients with psoriasis.	Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2009;129(10):2411-8.
-	Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients.	Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2007;13(9):1106-14.
-	A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease.	Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al.	海外	Gastroenterology. 1989;96(3):804-10.
-	Vedolizumab as a Treatment for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.	Ha C, Kornbluth A.	海外	Gastroenterol Hepatol (N Y). 2014;10(12):793-800.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Management of Crohn's disease in adults.	Hanauer SB, Sandborn W.	海外	Am J Gastroenterol. 2001;96(3):635-43.
-	Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial.	Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al.	海外	Lancet. 2002;359(9317):1541-9.
-	Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial.	Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.	海外	Gastroenterology. 2006;130(2):323-33; quiz 591.
-	Infection risk with biologic therapy in patients with inflammatory bowel disease.	Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, et al.	海外	Clin Pharmacol Ther. 2017;102(4):633-41.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Unmet needs in IBD: the case of fatigue.	Hindryckx P, Laukens D, D'Amico F, et al.	海外	Clin Rev Allergy Immunol. 2018;55(3):368-78.
-	Development and subsequent refinement of the inflammatory bowel disease questionnaire: a quality-of-life instrument for adult patients with inflammatory bowel disease.	Irvine EJ.	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28(4):S23-7.
-	Risk of common infections in people with inflammatory bowel disease in primary care: a population-based cohort study.	Irving PM, de Lusignan S, Tang D, et al.	海外	BMJ Open Gastroenterol. 2021;8(1):e000573.
-	Improvements in the Long-Term Outcome of Crohn's Disease Over the Past Two Decades and the Relation to Changes in Medical Management: Results from the Population-Based IBDSL Cohort.	Jeuring SF, van den Heuvel TR, Liu LY, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2017;112(2):325-36.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Therapies in Inflammatory Bowel Disease Patients with Extraintestinal Manifestations.	Juillerat P, Manz M, Sauter B, et al.	海外	Digestion. 2020;101 Suppl 1:83-97.
-	Targeting mucosal healing in Crohn's disease.	Kakkar A, Wasan SK, Farraye FA.	海外	Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(6):374-80.
-	Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy.	Kane SV, Acquah LA.	海外	Am J Gastroenterol. 2009;104(1):228-33.
-	Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up.	Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(2):265-73.e1.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative?	Kimball AB, Gieler U, Linder D, et al.	海外	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(9):989-1004.
-	Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases.	Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al.	海外	Gastroenterology. 2018;155(2):337-46.e10.
-	Liver disorders in inflammatory bowel disease.	Klein M, Nuñez P, Bay C, et al.	海外	EMJ Hepatol. 2020;8(1):26-32.
-	Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know.	Klenske E, Bojarski C, Waldner M, et al.	海外	Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:175628481985686 5.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis.	Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(5):847-58.e4; quiz e48-50.
-	Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death-a Danish nationwide cohort study.	Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, et al.	海外	PLoS One. 2013;8(2):e56944.
-	Management of Crohn's disease in adults.	Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.	海外	Am J Gastroenterol. 2009;104(2):465-83; quiz 4, 84.
-	Risk of Biologic Therapy-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Use of the JC Virus Antibody Assay in the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease.	Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ.	海外	Gastroenterol Hepatol (NY). 2012;8(11 Suppl 8):1-20.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults.	Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2018;113(4):481-517.
-	The treatment of inflammatory bowel disease in patients with a history of malignancy.	Lin SC, Goldowsky A, Papamichael K, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2019;25(6):998-1005.
-	The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity.	Liu Z, Yadav PK, Xu X, et al.	海外	J Leukoc Biol. 2011;89(4):597-606.
-	Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ulcerative colitis susceptibility: A meta-analysis.	Liu M, Zhu W, Wang J, et al.	海外	Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39(4):516-25.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	The risk of extraintestinal cancer in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohort studies.	Lo B, Zhao M, Vind I, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(6):1117-38.e19.
-	Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences.	Loftus EV, Jr.	海外	Gastroenterology. 2004;126(6):1504-17.
-	Pharmacokinetic Comparability of Risankizumab Formulations in Prefilled Syringe and Auto-injector for Subcutaneous Injection.	Lon HK, Cheng L, Nudurupati S, et al.	海外	Clin Ther. 2021;43(3):629-36.
-	Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease.	Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al.	海外	Gastroenterology. 2012;143(2):390-9.e1.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database.	Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al.	海外	Eur Heart J. 2010;31(8):1000-6.
-	潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（2021年3月改訂）	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」 久松班	国内	-
-	Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn’s disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey.	Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al.	海外	J Gastroenterol. 2019;54:1070-7.
-	Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies.	Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al.	海外	Lancet. 2017;390(10114):2769-78.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Increased risk of herpes zoster infection in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis of cohort studies.	Ning L, Liu R, Li S, et al.	海外	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(2):219-27.
-	Association between tumour necrosis factor-α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study.	Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, et al.	海外	BMJ. 2015;350:h2809.
-	Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study.	Olen O, Erichsen R, Sachs MC, et al.	海外	Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):475-84.
-	Burden and outcomes for complex perianal fistulas in Crohn's disease: Systematic review.	Panes J, Reinisch W, Rupniewska E, et al.	海外	World J Gastroenterol. 2018;24(42):4821-34.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of risankizumab in psoriasis patients.	Pang Y, Khatri A, Suleiman AA, et al.	海外	Clin Pharmacokinet. 2020;59(3):311-26.
-	Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: a population-based national study.	Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2019;25(6):1080-7.
-	Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis.	Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(5):838-46 e2.
-	Epidemiology of inflammatory bowel disease in different ethnic and religious groups: limitations and aetiological clues.	Probert CS, Jayanthi V, Rampton DS, et al.	海外	Int J Colorectal Dis. 1996;11(1):25-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease.	Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68.
-	Validity, reliability, and responsiveness of the work productivity and activity impairment questionnaire in Crohn's disease.	Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, et al.	海外	Clin Ther. 2008;30(2):393-404.
-	Biomarkers in DILI: one more step forward.	Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, et al.	海外	Front Pharmacol. 2016;7:267.
-	Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver.	Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, et al.	海外	World J Gastroenterol. 2013;19(42):7327-40.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease.	Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2014;8(10):1179-207.
-	Psoriasis in pregnancy: a review (I).	Ruiz V, Manubens E, Puig L.	海外	Actas Dermosifiliogr. 2014;105(8):734-43.
-	Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target?	Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G.	海外	Gut. 2007;56(4):453-5.
-	Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease.	Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al.	海外	N Engl J Med. 2013;369(8):711-21.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of results from Phase 2/3 studies.	Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2021;27(7):994-1007.
-	Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals.	Schellekens H.	海外	Nat Rev Drug Discov. 2002;1(6):457-62.
-	Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus.	Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, et al.	海外	Reprod Toxicol. 2015;58:213-21.
-	Scientific and regulatory considerations on the immunogenicity of biologics.	Shankar G, Shores E, Wagner C, et al.	海外	Trends Biotechnol. 2006;24(6):274-80.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products.	Shankar G, Devanarayan V, Amaravadi L, et al.	海外	J Pharm Biomed Anal. 2008;48(5):1267-81.
-	Opportunistic infections are more prevalent in Crohn's disease and ulcerative colitis: a large population-based study.	Sheriff MZ, Mansoor E, Luther J, et al.	海外	Inflamm Bowel Dis. 2020;26(2):291-300.
-	Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.	Singh S, Singh H, Loftus EV, Jr., et al.	海外	Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(3):382-93.e1: quiz e22.
-	Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort.	Smith RL, Warren RB, Eyre S, et al.	海外	J Invest Dermatol. 2008;128(5):1325-7.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Recent advances in clinical practice: a systematic review of isolated colonic Crohn's disease: the third IBD?	Subramanian S, Ekbom A, Rhodes JM.	海外	Gut. 2017;66(2):362-81.
-	Population pharmacokinetics of the interleukin-23 inhibitor risankizumab in subjects with psoriasis and Crohn's disease: Analyses of Phase I and II trials.	Suleiman AA, Khatri A, Minocha M, et al.	海外	Clinical pharmacokinetics. 2019;58(3):375-87.
-	Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy.	Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, et al.	海外	PLoS One. 2020;15(6):e0235142.
-	A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group.	Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al.	海外	N Engl J Med. 1997;337(15):1029-35.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD.	Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al.	海外	Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.
-	Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease.	Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, et al.	海外	Gastroenterology. 2020;159(1):139-47.
-	The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety.	Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, et al.	海外	Am J Gastroenterol. 2011;106(9):1594-602; quiz 3, 603.
-	Objectively measured muscle fatigue in Crohn's disease: correlation with self-reported fatigue and associated factors for clinical application.	van Langenberg DR, Della Gatta P, Warmington SA, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2014;8(2):137-46.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Selective IL-23 Inhibition by Risankizumab Modulates the Molecular Profile in the Colon and Ileum of Patients With Active Crohn's Disease: Results From a Randomised Phase II Biopsy Sub-study.	Visvanathan S, Baum P, Salas A, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2018;12(10):1170-9.
-	Pregnancy outcome after TNF-α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study.	Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al.	海外	Br J Clin Pharmacol. 2015;80(4):727-39.
-	Global Tuberculosis Report 2019.	World Health Organization.	海外	Geneva, Switzerland: WHO; 2019.
-	Lactation and the use of biologic immunosuppressive medications.	Witzel SJ.	海外	Breastfeed Med. 2014;9(10):543-6.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	報種類	掲載誌
-	Relevant infections in inflammatory bowel disease, and their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on disease mortality.	Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, et al.	海外	J Crohns Colitis. 2019;13(7):828-37.